Aus dem Institut für angewandte Physiologie der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. D.W. Lübbers

Die Sauerstoffversorgung der perfundierten Leber

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Rolf Schubotz

aus Hirschberg/Schlesien

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für angewandte Physiologie der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. D.W. Lübbers

Die Sauerstoffversorgung der perfundierten Leber

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Rolf Schubotz
aus Hirschberg/Schlesien

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am: 24.4.69
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. W. Straub
Referent: Prof. Dr. D. W. Lübbers
Correferent: Prof. Dr. M. Siess

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODIK	
2. 1	Perfusionssystem	2
2. 2	Perfusionsmedium	4
2. 21	Haemoglobinfreies Perfusionsmedium	4
2. 22	Erythrozytenhaltiges Perfusionsmedium	5
2. 3	Präparationsmethode	5
2. 4	Polarographische Messung des O_2-Druckes	6
2. 41	Po_2-Messung im Perfusionsmedium	7
2. 42	Messung der O_2-Druckverteilung im Gewebe	7
2. 5	Meßaufbau	12
2. 6	Temperaturmessung	13
2. 61	Temperaturmessung im Perfusionsmedium	13
2. 62	Temperaturmessung an der Organoberfläche	13
2. 7	Lactat- und Pyruvat-Bestimmung	14
2. 71	Lactat-Bestimmung	14
2. 72	Pyruvat-Bestimmung	14
3.	ERGEBNISSE	
3. 1	O_2-Versorgung der Leber bei Perfusion mit erythrozytenhaltigem Medium	16
3. 11	Räumliche Po_2-Verteilung im Lebergewebe bei Normothermie und Sättigung des Perfusionsmediums mit 100 % O_2	17
3. 12	Räumliche Po_2-Verteilung im Lebergewebe bei Normothermie und Sättigung des Perfusionsmediums mit 20,9 % O_2	20
3. 13	Räumliche Po_2-Verteilung im Lebergewebe bei Hypothermie und Sättigung des Perfusionsmediums mit 100 % O_2	23
3. 14	Räumliche Po_2-Verteilung im Lebergewebe bei Hypothermie und Sättigung des Perfusionsmediums mit 20,9 % O_2	26
3. 2	O_2-Versorgung der haemoglobinfrei perfundierten Leber	31

Seite

3. 21 O_2-Versorgung der haemoglobinfrei perfundierten Leber in Abhängigkeit von der Temperatur 31

3. 22 Räumliche Po_2-Verteilung der haemoglobinfrei perfundierten Leber bei 22°C in Abhängigkeit von der Durchströmung 34

3. 3 Lactat- und Pyruvat-Konzentration im Perfusionsmedium bei unterschiedlicher Durchströmung 40

4. DISKUSSION

4. 1 O_2-Versorgung der mit erythrozytenhaltigem Medium perfundierten Leber bei Normothermie 41

4. 2 O_2-Versorgung der mit erythrozytenhaltigem Medium perfundierten Leber bei Hypothermie 45

4. 3 O_2-Versorgung der haemoglobinfrei perfundierten Leber 47

5. ZUSAMMENFASSUNG 52

6. LITERATURVERZEICHNIS 53

1. EINLEITUNG

Über die Sauerstoffversorgung des Lebergewebes gibt es nur wenige Mitteilungen von WOLFERTH et al. (1954), DERICK und RUSSEL (1964), JAMIESON und van den BRENCK (1965) und KESSLER (1965). Die genannten Autoren führten ihre Untersuchungen an der Leber in situ durch.

Die Sauerstoffversorgung der Leber läßt sich jedoch am Organ in situ nicht hinreichend genau klären, da viele Parameter nur in einem engen Bereich variiert werden können. Aus diesem Grunde wurden unsere Versuche an der isoliert perfundierten Rattenleber durchgeführt. Dieses Modell gestattet es, die O_2-Versorgung des Lebergewebes unter verschiedenen, exakt definierbaren Bedingungen näher zu untersuchen.

Außer der allgemeinen Bedeutung der Kenntnis der O_2-Druckverteilung im Gewebe ist die Sauerstoffversorgung der perfundierten Leber von Interesse für die Verwendung des Organs als "künstliche Leber" und für Lebertransplantationen. Weiterhin werden viele Stoffwechselvorgänge an der isoliert perfundierten Leber untersucht.

Die Voraussetzungen für direkte Po_2-Messungen im Gewebe wurden durch grundlegende Verbesserungen der polarographischen Meßmethoden (HEYROVSKY, 1948) durch CLARK et al. (1953), LÜBBERS und seinem Arbeitskreis (1960 u. 1965) und CATER u. SILVER (1961) geschaffen.

Bei unseren Untersuchungen konnte mit Hilfe einer neu entwickelten Po_2-Mehrdrahtelektrode im Bereich der oberflächlichen Leberzellschichten eine räumliche O_2-Druckverteilung gemessen werden. Ziel dieser Untersuchungen sollte es sein, durch Messung des O_2-Druckes im Gewebe unter verschiedenen Versuchsbedingungen eine Aussage über die O_2-Versorgung des Lebergewebes treffen zu können.

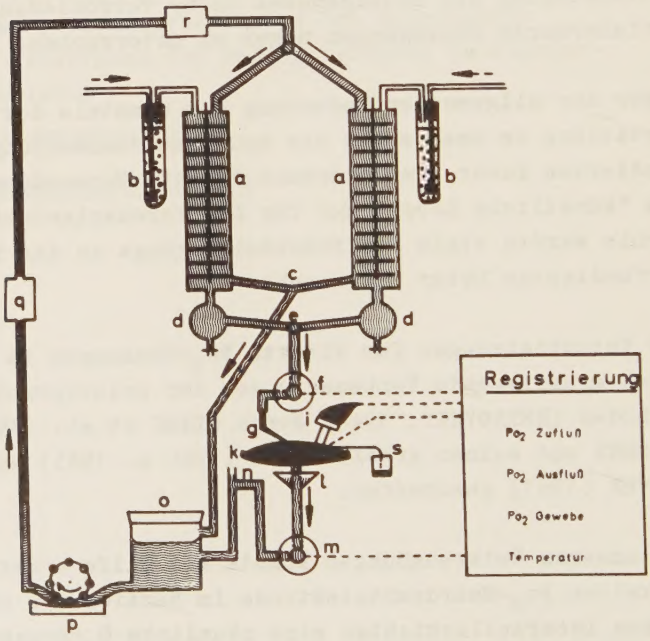
2. METHODIK

2. 1 Perfusionssystem

Für die Leberdurchströmung wurde die Methode der kontinuierlichen Rezirkulation des Perfusionsmediums in einem geschlossenen Kreislauf verwendet. Abb. 1 zeigt schematisch die Anordnung des Perfusionssystems.

Abb. 1

Versuchsanordnung



Zum Äquilibrieren des Mediums dient ein Scheibenoxygenato (a) mit einem Thermostatisierungsmantel aus Glas. Ein zwe ter, gleich gebauter Oxygenator gestattet den schnellen Wechsel des Perfusionsmediums z.B. bei Anoxiezyklen.

Je nach den Versuchsbedingungen dient ein Haake Thermostat (Typ NBS) zur Erwärmung oder ein Haake Thermostat (Typ KT 62) zur Kühlung. Die Achse der Oxygenatoren besteht aus V_2A-Stahl, die Scheiben aus Teflon. Begast wird mit Sauerstoff (99 % O_2), Luft (20,9 % O_2) und Stickstoff (reinst, 99,99 % N_2). Um einen Wasserverlust des Perfusats zu verhindern, werden die Gase zum Anfeuchten durch eine Fritte (b) geleitet. Auf dem Weg von den Oxygenatoren zum Organ sind eine Blasenfalle (d) mit einer Abzweigstelle zur Injektion, ein Zweiwegehahn (e) und eine Po_2-Durchflußelektrode (f) eingebaut.

Das Organ lagert auf einer thermostatisierten, vertieften Glasplatte mit einer zentralen Öffnung für den Ausflußkatheter. Der hydrostatische Druck des Perfusats kann durch Verstellen der Höhe der Glasplatte geändert werden. Das aus der Leber ausfließende Perfusionsmedium tropft in einen kleinen Trichter (l), in dem über ein verstellbares, u-förmiges Steigrohr (n) ein Flüssigkeitsspiegel eingestellt werden kann, in den der Ausflußkatheter eintaucht. Durch diese Anordnung wird der Ausfluß nicht behindert, und der O_2-Druck im Perfusat nicht nennenswert beeinträchtigt.

In den Ausfluß sind weiterhin eine zweite Po_2-Durchflußelektrode (m), ein Mediumreservoir (o), eine Rollenpumpe (p) und ein Sieb aus einem Bluttransfusionsbesteck (q) eingebaut. In einem kleinen Glasgefäß wird die von der Leber produzierte Galle aufgefangen.

Um eine gleichmäßige Füllung der Oxygenatoren zu gewährleisten, sind sie mit dem Reservoir durch einen Überlauf (c) verbunden. Die Rollenpumpe wird so reguliert, daß ständig ein kleiner Teil des Perfusats durch den Überlauf fließt. Bevor das Medium zurück in die Oxygenatoren gelangt, passiert es ein Gefäß, das einen mit Antifoam A (Dow Corning Corp.) besprühten Plastikschwamm (r) enthält

und Bildung von Schaum verhindert. Um eine Verfälschung der Po_2-Werte im Medium durch Zu- oder Abdiffusion von O_2 zu verhindern, werden Leitungen aus Glasrohr verwendet. Nur für die Leitungsübergänge und das Druckstück in der Pumpe dienen kurze Silikonkautschuk-Schläuche.

Zur Bestimmung des Durchflusses wird das Perfusionsmedium mit einem 10 ml Meßzylinder aufgefangen, und die Zeit mit der Stoppuhr gemessen. Es wird jeweils eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Nach jedem Versuch werden die mit Medium in Berührung gekommenen Teile des Perfusionssystems mit einer RBS-Lösung im Ultraschallbad gereinigt und anschließend bei einer Temperatur von 70°C getrocknet.

2. 2 Perfusionsmedium

Das Perfusionsmedium wurde nach den Angaben von SCHIMASSEK (1963) hergestellt.

2. 21 Haemoglobinfreies Perfusionsmedium

Tyrodelösung	MG	g/Liter
a) 137,0 mM NaCl	58,4	8,01
2,7 mM KCl	74,6	0,20
0,7 mM $CaCl_2 \times 2\ H_2O$	147,1	0,11
0,5 mM $MgCl_2 \times 6\ H_2O$	203,2	0,10
0,7 mM $NaH_2PO_4 \times 1\ H_2O$	138,0	0,10
4,4 mM Glucose x 1 H_2O	198,0	0,88
b) 11,9 mM $NaHCO_3$	84,0	1,00

Ansetzen der Lösung: a wird in ca. 500 ml aqua bidest. gelöst, b wird in ca. 50 ml aqua bidest. leicht erwärmt und nach dem Lösen zu a hinzugefügt. Anschließend wird mit aqua bidest. auf einen Liter aufgefüllt.

Albumin und Substrate

		MG	g/Liter
0,09 mM	Na-Pyruvat	110,0	0,01
1,2 mM	Na-Lactat	112,1	0,14
Rinderalbumin (reinst, Behringwerke AG)			28,00

Der Tyrodelösung werden die aufgeführten Substrate und Albumin hinzugefügt. Das Albumin muß sich langsam lösen; dann wird zweimal filtriert und mit 0,1 n NaOH und 0,1 n HCl auf pH 7,40 eingestellt.

2. 22 Erythrozytenhaltiges Perfusionsmedium

Zur Herstellung eines erythrozytenhaltigen Mediums wird Rinderblut verwendet, das mit einem Zusatz von 135 ml/l einer Citrat-Citronensäure-Glucose-Mischung und 40 mg/l Penicillin vom Schlachthof geholt wird.

CCG-Lösung		MG	g/Liter
133,5 mM	Glucose	180,0	24,04
84,2 mM	Na-Citrat x 2 H_2O	268,1	22,04
4,1 mM	Citronensäure	210,1	8,74

In gekühltem Zustand wird das Serum abzentrifugiert. Anschließend werden die Erythrozyten dreimal mit auf pH 7,2 eingestellter 0,9 % Kochsalzlösung gewaschen. Der Erythrozytenbrei wird mit 0,1 n NaOH auf pH 8,6 eingestellt. Nachdem das Haemoglobin bestimmt worden ist, werden die Erythrozyten in der unter 2. 21 aufgeführten Tyrode-Albumin-Lösung suspendiert. Der Anteil an Erythrozyten entspricht dabei einem Gehalt von etwa 100g/l Haemoglobin. Das Perfusionsmedium wird mit 0,1 n NaOH und 0,1 n HCl auf ph 7,40 eingestellt.

2. 3 Präparationsmethode

Die im Durchschnitt 200-300 g schweren Ratten werden mit 6 mg Nembutal pro 100 g Tier intraperitoneal narkotisiert. Dem so vorbehandelten Tier werden 0,1 ml Liqumin (250 I.E.) intravenös appliziert. Eine Auskühlung während der Präpa-

ration wird durch Tücher, die in warmer, physiologischer Kochsalzlösung getränkt werden, verhütet. Eröffnung des Abdomens mit einem Medianschnitt, Kanülieren des ductus choledochus mit einem ausgezogenen Polyäthylen-Katheter (ca. 0,3 mm Ø), Einbinden eines Katheters (ca. 1 mm Ø) in die vena portae, Eröffnung des Thorax: Vom rechten Vorhof ausgehend wird ein dritter Katheter (ca. 1,5 mm Ø) in der vena cava superior bis zur Leber vorgeschoben und eingebunden, Ligatur der vena cava inferior oberhalb der vena renalis, Freipräparieren der Leber und Bestimmung des Organgewichtes.

Die Leber wird in der von MILLER (1951) angegebenen Weise umgedreht gelagert. Die Operation dauert etwa 12 Min.. Dabei ist die Leber 5-6 Min. ohne Sauerstoffversorgung.

4 Polarographische Messung des O_2-Druckes

Der Po_2 wird polarographisch mit membrangeschützten (ca. 12 /u Teflon) Platinelektroden gemessen (CLARK-Prinzip - CLARK et al. 1953 -). Zur mechanischen Stabilisierung der Elektrode wird ein ca. 10 /u dickes Cellophanplättchen in den Elektrolytspalt eingelegt (GLEICHMANN und LUBBERS, 1960).

Für Po_2-Messungen im Gewebe müssen weitgehend rührunempfindliche Elektroden verwendet werden. Da die Rührempfindlichkeit der Po_2-Elektroden u. a. von dem Durchmesser des Platindrahtes abhängig ist*, wählten wir für unsere

* Nach GRUNEWALD (1966) gilt für die Rührempfindlichkeit einer Elektrode folgende Beziehung:

$$R = \frac{100\ \%}{1 + \delta} \qquad (1)$$

$$\delta = \frac{1}{K_1} \cdot \frac{K_2 \cdot d}{r_o} \qquad (2)$$

K_2= Diffusionsleitfähigkeit der Membran
K_1= Diffusionsleitfähigkeit des Mediums
r_o= Radius der Elektrode
d = Stärke der Membran

Messungen Elektroden mit sehr dünnen Pt-Drähten. Die Rührempfindlichkeit der von uns verwendeten 15 /u Pt-Elektroden betrug ca. 2-3 %.

Die Signale, die bei polarographischen Messungen mit so dünnen Pt-Drähten entstehen, sind sehr klein. Deshalb müssen hochwertige Meßverstärker verwendet werden. Außerdem ist es erforderlich, daß das ganze Meßsystem im hochohmigen Teil einen Isolationswiderstand von mindestens 10^{-12} Ohm aufweist und sehr gut abgeschirmt ist.

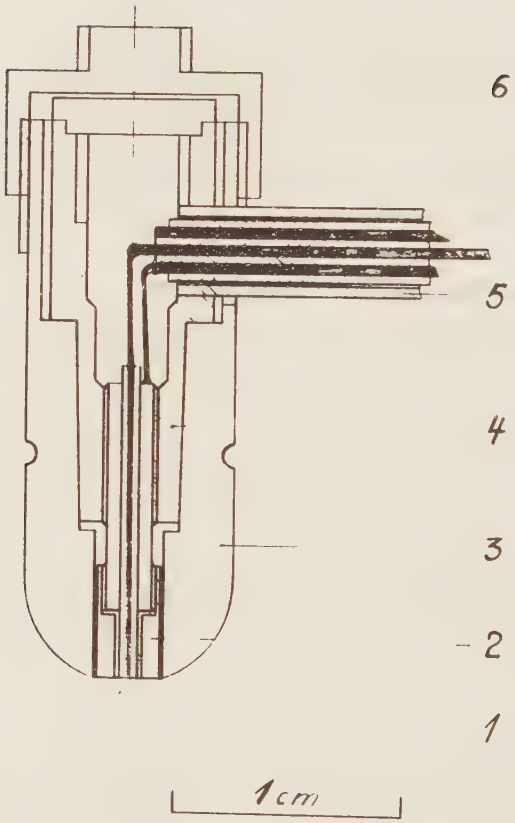
2. 41 Po_2-Messung im Perfusionsmedium

Der Po_2 im strömenden Medium wurde mit Durchflußelektroden gemessen (Abb. 2). Die Elektroden besitzen Kugelschliffe und sind in ein Durchflußgefäß aus Plexiglas eingepaßt (Abb.3). Um eine gute Turbulenz der strömenden Flüssigkeit zu erreichen, ist das Durchflußrohr unter der Elektrode abgewinkelt. Die Gefäße lassen sich mit Wasser thermostatisieren.

2. 42 Messung der O_2-Druckverteilung im Gewebe

Zur Messung der O_2-Druckverteilung im Gewebe diente eine Mehrdraht-Elektrode (Abb. 4). Mit dem von uns verwendeten Modell, bei dem acht 15 /u Platindrähte in Glas eingeschmolzen sind, kann der O_2-Druck in kurzer Zeit an vielen Gewebepunkten gemessen werden. Der Einzugsbereich der einzelnen Drähte beträgt ca. 15-25 /u (berechnet für 97% des am Platin reduzierten Sauerstoffs). Der Abstand der Pt-Drähte voneinander schließt eine meßbare Überschneidung der acht Einzugsbereiche aus. Außerdem ist der Gesamtdurchmesser (5 mm) so dimensioniert, daß eine Beeinträchtigung der Messung durch einen O_2-Zustrom aus der Luft zur Meßstelle nicht erfolgt.

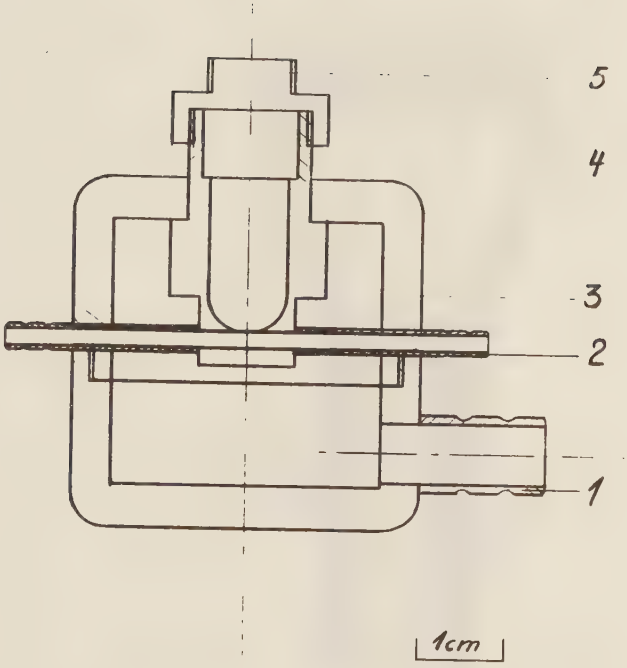
Abb. 2



Elektrode für Durchflußgefäß

1. Platindraht 2. Plexiglaszylinder 3. Gehäuse
4. Plexiglaskonus 5. Zugentlastung für Kabel
6. Elektroden-Deckel

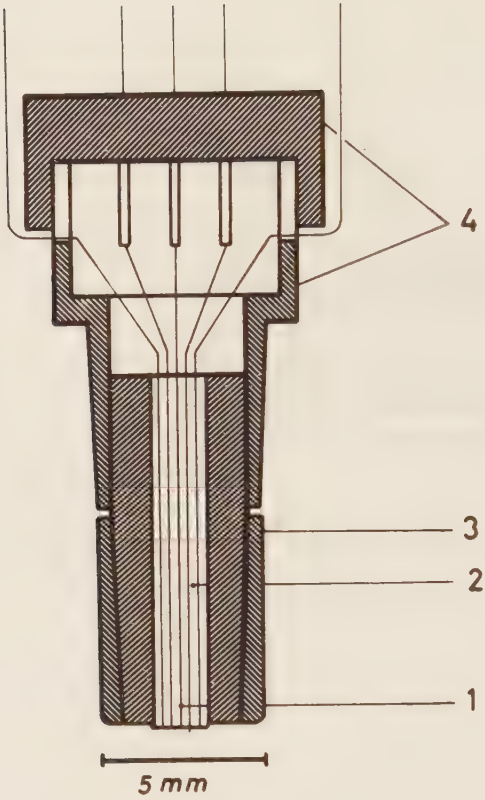
Abb. 3



Durchflußgefäß für Po_2-Elektrode

1. Stutzen für Thermostatisierung 2. Durchflußrohr
3. u. 4. Gehäuse 5. Deckel

Abb. 4

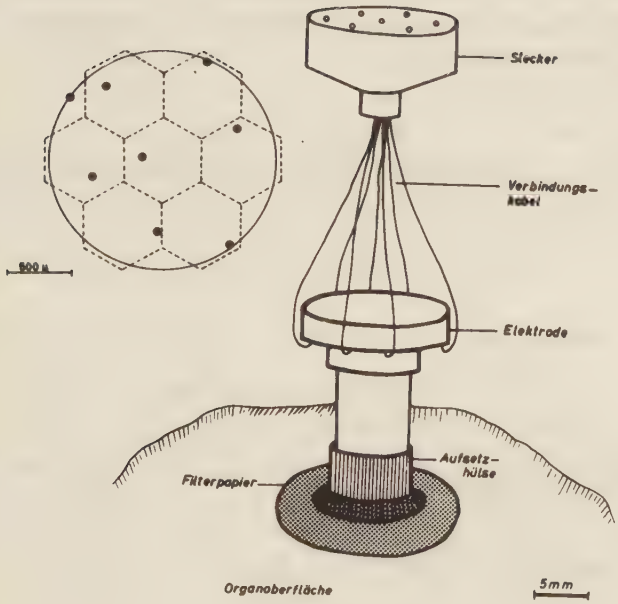


Pt-Mehrdraht-Elektrode

1. Pt-Draht 2. Glas 3. Hülse zur Fixierung des Cellophans 4. Elektroden-Gehäuse

Abb.5 zeigt im linken oberen Teil der Darstellung ein maßstabgerechtes Meßfeld der Mehrdraht-Elektrode. Dabei sollen die eingezeichneten Sechsecke einen Größenvergleich zu den Leberläppchen ermöglichen.

Abb. 5



Die dargestellte Aufsetztechnik der Mehrdraht-Elektrode wird bei Messungen an der Leber in situ angewendet. Bei dem isoliert perfundierten Organ wird die Elektrode mit Hilfe eines Mikromanipulators fixiert.

Die Eichung der Elektroden erfolgt mit wasserdampfgesättigten Gasen in thermostatisierten Gefäßen. Die Durchflußelektroden werden unmittelbar vor und nach jedem Versuch geeicht. Bei der Mehrdraht-Elektrode werden zusätzlich Zwischeneichungen durchgeführt.

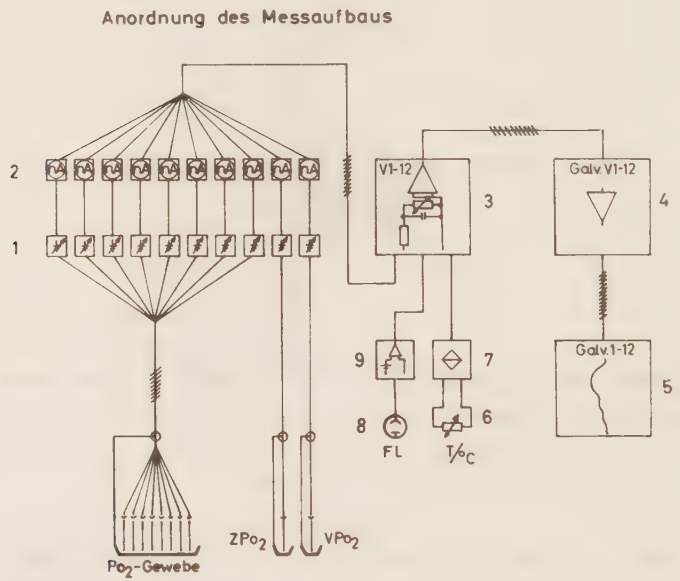
Bei der Auswertung der Versuche wurde der Mittelwert der Eichungen berücksichtigt. Die mittlere Drift betrug bei den Durchflußelektroden 3% pro Stunde, bei der Mehrdraht-Elektrode 1,5% pro Stunde. Wurde bei den Versuchen die

Temperatur geändert (Kapitel 3. 21), so mußte bei der Auswertung der Meßergebnisse die Temperatur-Drift der betreffenden Elektrode berücksichtigt werden (z.B. 1,83% pro 1°C). Die erforderliche Korrektur der Meßwerte erfolgte mit dem Digital-Computer PDP 8.

2. 5 Meßaufbau

Die Anordnung des Meßaufbaus, der bei den Versuchen verwendet wurde, zeigt Abb. 6

Abb. 6



Die Pt-Mehrdraht-Elektrode mit acht einzelnen Pt-Drähten hat eine für alle Drähte gemeinsame Ag/AgCl-Bezugselektrode. Die Spannungsversorgung der einzelnen Platindrähte erfolgt durch acht diodenstabilisierte Polspannungsquellen (1) (KESSLER, LÜBBERS, PIONTEK). Zur Verstärkung der Signale der Pt-Drähte dienen Nanoamperemeter vom Typ N 13 (2)

(Hersteller: Firma Knick, Berlin). Für die Nachverstärkung werden Knickverstärker vom Typ D benutzt (3). Die durch zwei Siebglieder entstörten Signale werden auf einem UV-Galvanometer-Schreiber(5) (Helcograph der Firma Hellige, Freiburg) registriert. Die Galvanometer werden dabei durch vorgeschaltete strombegrenzende Galvanometerendverstärker(4) vor einer Überlastung geschützt. Die Schaltung für zwei Durchflußelektroden ist weitgehend identisch. Der Galvanometer-Schreiber kann weiterhin die Signale von einem Thermistor (6) (Temperatur-Meßgerät Knauer) und einem Mikroskop-Photometer (8) registrieren.

2. 6 Temperaturmessung

2. 61 Temperaturmessung im Perfusionsmedium

Die Temperaturmessung im fließenden Medium erfolgt mit einem Temperatur-Meßgerät Knauer. Das Meßprinzip beruht auf der Änderung des Widerstandes temperaturabhängiger Fühler. Als Meßfühler dient ein Thermistor (Halbleiter), der kurz vor dem Eintritt des Perfusats in die Leber in das Perfusionssystem eingebaut ist. Der Abgleich des Gerätes erfolgt so, daß die maximal zu erwartende Temperaturänderung 100 Skalenteilen entspricht. Die Meßempfindlichkeit bei unseren Versuchen betrug ca. $\pm 0{,}05^{\circ}C$. Das Gerät konnte an den UV-Galvanometer-Schreiber angeschlossen werden.

2. 62 Temperaturmessung an der Organoberfläche

Zur Messung der Temperatur auf der Organoberfläche verwenden wir ein Thermoelement-Thermometer Ellab (Typ TE 5). Als Thermoelement-Fühler dient eine flexible Schlingen-Elektrode (Typ E 5). Das genannte Gerät hat eine Anzeigegenauigkeit von $\pm$ 0,1°C. Es werden jeweils mehrere Messungen an verschiedenen Punkten der Leberoberfläche durchgeführt.

. 7 Lactat- und Pyruvat-Bestimmung

Die Metabolite werden mit optischen Tests nach dem Prinzip von O. WARBURG bestimmt. Die Tests stellen Endwertmethoden dar, d.h., sie bedingen vollständigen Umsatz der zu messenden Metabolite.

Ausführung: 0,5 ml Perfusionsmedium in 4,5 ml kalte 0,6 M $HClO_4$, schütteln und zentrifugieren, Überstand im Eisbad mit ca. 0,3 ml 50% KOH auf pH 3-4 einstellen und zentrifugieren. Die im Überstand gelösten Substrate werden wie folgt bestimmt:

. 71 L(+)-Lactat-Bestimmung

Der enzymatische Test beruht auf der Reaktion:
Lactat + DPN^+ + Hydrazin $\xrightarrow{LDH}$ Pyruvat-Hydrazon + DPNH + H_3O^+
Reagentien: Hydrazin/Glycin-Puffer: 0,4 M Hydrazin-Sulfat, 1,36 M Glycin, 5 mM EDTA auf pH 9,5 eingestellt. DPN-Lösung: 40 mg DPN in 1 ml aqua bidest. gelöst. Lactat-Dehydrogenase (Boehringer) 1:2 verdünnt.

Test-Zusammensetzung: 0,2 ml Extrakt, 0,5 ml Hydrazin-Glycin-Puffer, 0,05 ml DPN-Lösung, 0,23 ml aqua bidest.: 0,02 ml LDH

Messung im Eppendorf-Photometer: λ = 366 nm, d = 1 cm, 25°C. Anfangs-Extinktion bei 366 nm messen, dann Zugabe von 0,02 ml LDH-Lösung. Bei der Berechnung der Metaboliten-Konzentration wird ein Extinktions-Koeffizient DPNH = $3,3 \times 10^{-6}$ (cm^2/Mol) (für λ = 366, 25°C) zugrunde gelegt.

. 72 Pyruvat-Bestimmung

Der enzymatische Test beruht auf der Reaktion:

Pyruvat + DPNH + H^+ $\xrightarrow{LDH}$ Lactat + DPN^+

Reagentien: Triäthanolamin/HCl-Puffer (TRAP) M/10, pH 7,6 , enthaltend 1 mM EDTA. DPNH: 10 mg/ml in aqua bidest.

Test-Zusammensetzung: 3 ml Puffer, 2 ml Extrakt, 0,015 ml DPNH: 0,01 ml LDH (1 ml = 2,5 mg).

Messung im Eppendorf-Photometer: λ = 334 nm, d = 1 cm, 25°C; Extinktions-Koeffizient DPNH = 6,09 x 10^{-6} (cm^2/Mol) für λ = 334 nm, 25° C.
Nach der Messung der Anfangs-Extinktion wird die Reaktion durch Zugabe von LDH gestartet. Bei der Reaktion muß die Wartezeit bis zum Erreichen des Endwertes je nach Pyruvat-Konzentration auf 10-15 Min. ausgedehnt werden.

Zur Berechnung der Atmung wurde die, den gemessenen Po_2-Werten entsprechende Sauerstoffsättigung des Haemoglobins mit den O_2-Dissoziationskurven des Rinderblutes von BARTELS und HARMS (1959) bestimmt. Da die Form und Lage der O_2-Dissoziationskurve auch von der Temperatur abhängig ist, war bei den in Hypothermie durchgeführten Versuchen eine Korrektur erforderlich. So wurden die bei 26°C gemessenen Po_2-Werte, entsprechend den Angaben von SEVERINGHAUS (1958), zunächst durch 0,62 dividiert, bevor die zugehörige prozentuale Sauerstoffsättigung in der O_2-Dissoziationskurve aufgesucht werden konnte.

3. ERGEBNISSE

3. 1 O_2-Versorgung der Leber bei Perfusion mit erythrozytenhaltigem Medium

In elf Perfusionen mit erythrozytenhaltigem Medium wurde die O_2-Versorgung des Lebergewebes untersucht. Bei allen Versuchen wurde das Perfusat mit reinem Sauerstoff äquilibriert. Um zu prüfen, ob auch bei Tonometrierung des Mediums mit einem Gas von niedrigerer Sauerstoffkonzentration eine ausreichende O_2-Versorgung der Leber möglich ist, wurde bei neun Perfusionen außer 100% O_2 auch 20,9% O_2 (Luft) verwendet. Weiterhin sollte die Frage geklärt werden, ob sich die O_2-Versorgung des Gewebes bei Hypothermie noch verbessern läßt.

Bei den Perfusionen wurde ein hydrostatischer Druck von 16-20 cm H_2O in der Regel nicht überschritten. Nur in einigen Fällen wurde bei Perfusionsbeginn für einige Minuten der Perfusionsdruck auf etwa 25 cm H_2O erhöht, um eine initiale Durchblutungsstörung, die wahrscheinlich durch eine Vasokonstriktion verursacht wurde, zu überwinden. Die Messungen mit der Mehrdraht-Elektrode begannen ca. 30 Min. nach Perfusionsbeginn. Zu diesem Zeitpunkt hat die Atmung der Leber im allgemeinen einen "steady state" erreicht.

Abkürzungen:

LPR = Versuchsbezeichnung
zPo_2 = Po_2 im zufließenden Medium (Torr)
vPo_2 = venöser Po_2 (Torr)
HbO_2 = venöse O_2-Sättigung des Haemoglobin (%)
O_2-Verb. = O_2-Verbrauch (ml O_2/100 g Leber frisch x Min.)
Flow = Durchfluß (ml/g Leber frisch x Min.)
n = Zahl der Meßwerte
M = Mittelwert der Po_2-Werte

Um eine Aussage über die räumliche Po_2-Verteilung im Gewebe treffen zu können, wurden möglichst zahlreiche Sauerstoffdrucke an verschiedenen Punkten der Leberoberfläche gemessen. Insgesamt wurden bei den hier beschriebenen elf Perfusionen 5117 Po_2-Werte registriert.

3. 11 Räumliche Po_2-Verteilung im Lebergewebe bei Normothermie und Sättigung des Perfusionsmediums mit 100% O_2

Es erfolgten insgesamt sieben Perfusionen mit erythrozytenhaltigem Medium bei 37°C und Sättigung des zufließenden Perfusats mit 100% O_2. Der Durchfluß wurde in den einzelnen Versuchen konstant gehalten. Tabelle 1 zeigt die dabei gefundenen Meßwerte.

Tab. 1

LPR	Flow ($\frac{ml}{g \times Min.}$)	zPo_2 (Torr)	vPo_2 (Torr)	HbO_2 (%)	O_2-Verb. ($\frac{ml\ O_2}{100\ g \times Min.}$)	Hb (g%)	pH
44	1,00	568±22	54±2,0	80,0	4,55±0,29	10,9	7,3
43	1,19	553±19	-	-	-	11,6	7,3
39	1,30	571±9	59±2,0	85,0	4,95±0,29	11,0	7,3
41	1,31	557±17	54±2,5	82,5	5,43±0,45	11,0	7,3
47	1,75	559±12	68±1,0	88,0	5,61±0,19	10,4	7,2
46	1,92	592±18	72±1,5	91,5	5,81±0,22	11,6	7,3
45	2,06	569±20	70±1,5	91,0	6,00±0,23	11,2	7,3

(In LPR 43 konnte der vPo_2 nicht gemessen werden, da eine Durchflußelektrode ausfiel.)
Tabelle 2 zeigt die unter diesen Bedingungen gemessene räumliche Po_2-Verteilung im Gewebe. Aufgeführt werden die Zahl der Einzelmessungen und ihr jeweiliger prozentualer Anteil. Die Versuche wurden in eine Gruppe mit einem Durchfluß von 1,0-1,31 ml/g x Min. und eine weitere mit 1,75-2,1 ml/g x Min. gegliedert.

Tab. 2a-e

2a) Po_2-Verteilung 0-90 Torr

Flow	0-10	-20	-30	-40	-50	-60	-70	-80	-90	Torr
1,0-1,3	70	221	240	239	172	113	76	40	26	n
ml/gxMin.	5,6	17,8	19,3	19,2	13,8	9,1	6,1	3,2	2,1	%
1,7-2,1	-	1	2	1	7	11	24	26	26	n
ml/gxMin.	-	0,2	0,4	0,2	1,4	2,2	4,8	5,1	5,1	%

2b) Po_2-Verteilung 90-180 Torr

Flow	-100	-110	-120	-130	-140	-150	-160	-170	-180	Torr
1,0-1,3	23	8	5	5	2	1	1	-	1	n
ml/gxMin.	1,8	0,6	0,4	0,4	0,2	0,1	0,1	-	0,1	%
1,7-2,1	35	32	41	23	31	27	23	34	34	n
ml/gxMin.	6,9	6,3	8,1	4,6	6,1	5,3	4,6	6,7	6,7	%

2c) Po_2-Verteilung 180-270 Torr

Flow	-190	-200	-210	-220	-230	-240	-250	-260	-270	Torr
1,7-2,1	19	16	15	12	12	5	10	5	12	n
ml/gxMin.	3,8	3,2	3,0	2,4	2,4	1,0	2,0	1,0	2,4	%

2d) Po_2-Verteilung 270-360 Torr

Flow	-280	-290	-300	-310	-320	-330	-340	-350	-360	Torr
1,7-2,1	6	4	3	1	1	-	1	1	1	n
ml/gxMin.	1,2	0,8	0,6	0,2	0,2	-	0,2	0,2	0,2	%

2e) Po_2-Verteilung 360-380 Torr

Flow	-370	-380	Torr
1,7-2,1	1	2	n
ml/gxMin.	0,2	0,4	%

In Abb.7 sind die in Tabelle 2 aufgeführten Meßwerte dargestellt.

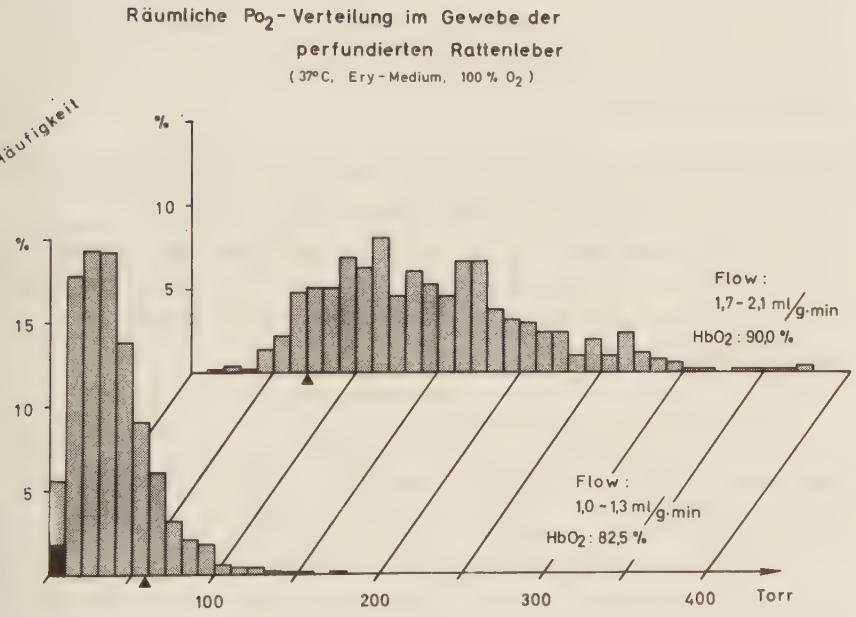


Abb.7: Die kleinen schwarzen Dreiecke an der Basis der Verteilungskurve kennzeichnen den Mittelwert der venösen Po_2-Werte.
Flow: 1,0-1,3 ml/g x Min.: LPR 39, 41, 43, 44;
n=1243, M=37,9 Torr
Flow: 1,7-2,1 ml/g x Min.: LPR 45, 46, 47;
n= 505, M=146,0 Torr

Bei einem Durchfluß von 1,0-1,3 ml/g x Min. finden sich O_2-Gewebedrucke von 0-180 Torr (Mittelwert: 37,9 Torr). Der venöse Po_2 beträgt 54,4-59,0 Torr. Unter Berücksichtigung von Temperatur und pH entspricht das einer Haemoglobinsättigung von 80-85%. Wird der Durchfluß auf 1,7-2,1 ml/g x Min. erhöht, so steigt der Po_2 im Gewebe auf Werte zwischen 10 und 380 Torr an (Mittelwert: 146 Torr). Der venöse Po_2 steigt auf 67,6-71,6 Torr. entsprechend einer Sättigung des Haemoglobins von 88-91%. Bei einem Durchfluß von 1,0-1,3 ml/g x Min. liegen 1,8% der Po_2-Werte zwischen 0-5 Torr. Parallel zu diesen tiefen O_2-Drucken findet sich eine Verminderung der Atmung auf 4,5-5,4 ml O_2/100 g x Min.. Demgegenüber beträgt die Atmung bei der höheren Durchflußrate 5,6-6,0 ml O_2/100 g x Min..

3. 12 Räumliche Po_2-Verteilung im Lebergewebe bei Normothermie und Sättigung des Perfusionsmediums mit 20,9% O_2

Bei fünf Perfusionen mit erythrozytenhaltigem Medium und 37° C wurde das Perfusionsmedium mit Luft (20,9% O_2) äquilibriert. Die dabei gefundenen Meßwerte sind in Tabelle 3 aufgetragen.

Tab. 3

LPR	Flow ($\frac{ml}{g \times Min.}$)	zPo_2 (Torr)	vPo_2 (Torr)	HbO_2 (%)	O_2-Verb. ($\frac{ml\ O_2}{100\ g \times Min.}$)	Hb (g%)	pH
44	0,70	136±6	41±1,5	63,0	4,05±0,16	10,9	7,3
43	1,22	126±5	-	-	-	11,6	7,3
47	1,74	105±3	52±1,5	78,0	5,62±0,16	10,4	7,25
46	1,91	115±7	57±1,0	83,0	5,39±0,15	11,6	7,3
45	2,06	119±5	56±1,0	83,0	5,66±0,15	11,2	7,3

Der Po_2 im Zufluß und der venöse Po_2 wurden aus 45 Meßwerten pro Versuch ermittelt.
Aus Tabelle 4 sind die im Gewebe gemessenen Po_2-Werte zu ersehen. Versuch LPR 46 und 47 wurden dabei zusammengefaßt.

Tab. 4a-b

4a) Po_2-Verteilung 0-45 Torr

Flow	0-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	Torr
0,70	5	2	3	4	5	15	10	19	18	n
ml/gxMin.	3,8	1,5	2,3	3,0	3,8	11,4	7,6	14,4	13,6	%
1,22	1	3	2	2	2	3	16	32	56	n
ml/gxMin.	0,6	1,9	1,3	1,3	1,3	1,9	10,2	20,5	35,9	%
1,83	1	1	1	4	4	10	18	24	34	n
ml/gxMin.	0,1	0,1	0,1	0,5	0,5	1,2	2,2	2,9	4,1	%
2,06	-	-	-	-	1	-	1	-	2	n
ml/gxMin.	-	-	-	-	0,4	-	0,4	-	0,7	%

4b) Po_2-Verteilung 45-90 Torr

Flow	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	Torr
0,70	21	16	10	3	1	-	-	-	-	n
ml/gxMin.	15,9	12,1	7,6	2,3	0,7	-	-	-	-	%
1,22	27	8	2	1	-	-	-	-	-	n
ml/gxMin.	17,3	5,1	1,3	0,6	-	-	-	-	-	%
1,83	82	152	200	167	93	26	11	-	-	n
ml/gxMin.	9,9	18,3	24,1	20,2	11,2	3,1	1,3	-	-	%
2,06	5	25	59	61	58	32	20	2	2	n
ml/gxMin.	1,9	9,3	22,0	22,8	21,6	11,9	7,5	0,7	0,7	%

In Abb. 8 sind die in Tabelle aufgeführten Meßwerte in prozentualer Verteilung und in Abhängigkeit vom Durchfluß dargestellt.

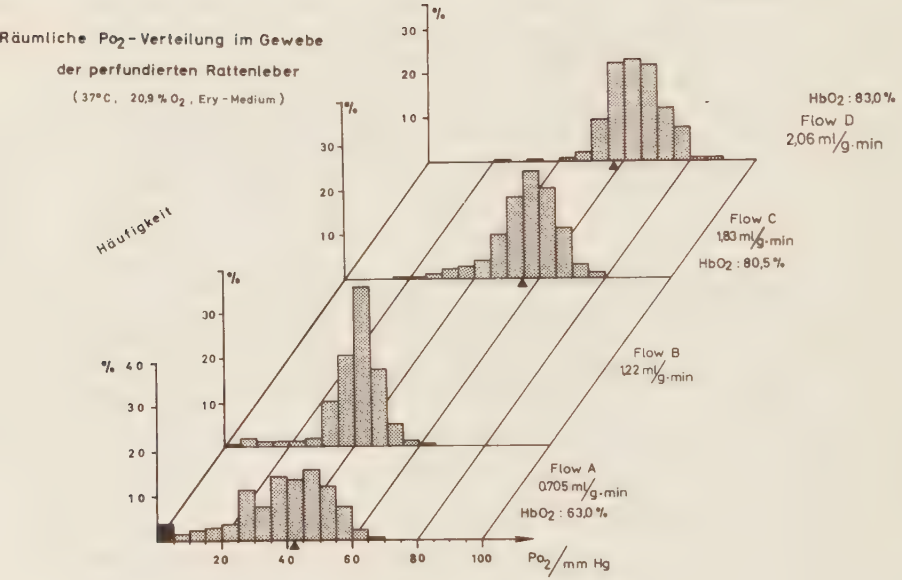


Abb. 8: Flow: 0,705 ml/g x Min.: LPR 44 ; n=132, M=38,9 .
Flow: 1,22 ml/g x Min.: LPR 43 ; n=155, M=40,4 .
Flow: 1,83 ml/g x Min.: LPR 46 und 47; n=828, M=55,8 .
Flow: 2,06 ml/g x Min.: LPR 45; n=268, M=63,5 .

Bei einem Durchfluß von 0,7 ml/g x Min. finden sich Po_2-Werte von 0-70 Torr (Mittelwert: 38,9 Torr), 3,8% der Po_2-Werte liegen im Bereich unter 5 Torr. Bei 1,22 ml/g x Min. Durchfluß finden sich O_2-Drucke von 0-65 Torr (Mittelwert: 40,4 Torr), 0,6% der Druckwerte liegen unter 5 Torr. Wird der Durchfluß auf 1,8 ml/g x Min. gesteigert, so erhöhen sich die Po_2-

Werte im Gewebe bis auf 80 Torr (Mittelwert: 55,8 Torr). Bei 2,0 ml/g x Min. Durchfluß finden sich Po_2-Werte von 20-90 Torr (Mittelwert: 63,5 Torr).

Ein Vergleich der Atmungswerte zeigt, daß bei 0,7 ml/g x Min. Durchfluß der O_2-Verbrauch mit 4,o5 ml O_2/100 g x Min. deutlich geringer ist als bei einem Durchfluß von 1,7-2,1 ml/g x Min. mit 5,4-5,7 ml O_2/100 g x Min. . Vergleicht man weiterhin die Atmung bei 100% O_2 und 1,7-2,1 ml/g x Min. Durchfluß (Mittelwert: 5,81 ml O_2/100 g x Min.) mit der Atmung bei Sättigung des Perfusats mit 20,9% O_2 und dem gleichen Durchfluß (Mittelwert: 5,56 ml O_2/100 g x Min.), so kann man nur eine minimale Erniedrigung feststellen. Der Unterschied der Mittelwerte ist nicht signifikant.

Bei der Berechnung der Atmungsgröße muß der im Perfusionsmedium physikalisch gelöste O_2 unbedingt berücksichtigt werden. Der Anteil an der Atmung beträgt bei der Verwendung von 100% O_2 35-54%, bei 20,9% O_2 5-7% (Werte für die bisher aufgeführten Versuche).

3. 13 Räumliche Po_2-Verteilung im Lebergewebe bei Hypothermie und Sättigung des Perfusionsmediums mit 100% O_2

In vier Versuchen wurden Atmung und die räumliche Po_2-Verteilung im Gewebe bei 26°C und Sättigung des Perfusats mit 100% O_2 gemessen. Die dabei ermittelten Werte zeigt Tabelle 5.

Tab. 5

LPR	Flow ($\frac{ml}{g \times Min.}$)	zPo_2 (Torr)	vPo_2 (Torr)	HbO_2 (%)	O_2-Verb. ($\frac{ml\ O_2}{100\ g \times Min.}$)	Hb (g%)	pH
50	1,10	545±10	68,5±0,5	96,5	2,65±0,18	11,15	7,26
51	1,36	518±15	70,5±1,0	97,4	2,88±0,12	10,22	7,34
52	1,44	512±9	74,0±1,5	97,8	2,95±0,10	11,03	7,32
49	1,48	545±18	76,0±2,0	97,8	3,18±0,15	10,32	7,30

Für jeden Versuch wurde der Po_2 im Zufluß und der venöse Po_2 aus 36 Meßwerten der registrierten Kurve errechnet. Zur Berechnung der O_2-Sättigung des Haemoglobin bei 26°C wurde die O_2-Dissoziationskurve entsprechend den Angaben von SEVERINGHAUS (1958) korrigiert.

Die bei den Versuchen gemessenen O_2-Drucke gibt Tabelle 6 wieder. Versuch LFR 52 und 49 wurden dabei zusammengefaßt.

Tab. 6a-c

6a) Po_2-Verteilung 0-225 Torr

Flow	0-25	-50	-75	-100	-125	-150	-175	-200	-225	Torr
1,10	3	33	30	36	29	19	16	13	15	n
ml/gxMin.	1,4	15,3	13,8	16,7	13,4	8,8	7,4	6,0	6,9	%
1,36	-	-	3	9	14	22	31	34	32	n
ml/gxMin.	-	-	1,1	3,5	5,4	8,5	12,0	13,2	12,4	%
1,46	2	13	11	22	18	21	31	42	43	n
ml/gxMin.	0,4	2,6	2,2	4,4	3,6	4,2	6,2	8,5	8,7	%

6b) Po_2-Verteilung 225-450 Torr

Flow	-250	-275	-300	-325	-350	-375	-400	-425	-450	Torr
1,10	7	8	3	2	2	1	-	-	-	n
ml/gxMin.	3,2	3,7	1,4	0,9	0,9	0,5	-	-	-	%
1,36	36	32	16	12	9	4	3	1	-	n
ml/gxMin.	13,9	12,4	6,2	4,6	3,5	1,6	1,1	0,4	-	%
1,46	43	40	45	38	36	29	21	10	12	n
ml/gxMin.	8,7	8,1	9,1	7,7	7,3	5,8	4,2	2,0	2,4	%

6c) Po_2-Verteilung 450-550 Torr

Flow	-475	-500	-525	-550	Torr
1,46	6	8	2	3	n
ml/gxMin.	1,2	1,6	0,4	0,6	%

Graphisch werden die in Tab. 6a-c aufgeführten Meßwerte in Abb. 9 wiedergegeben.

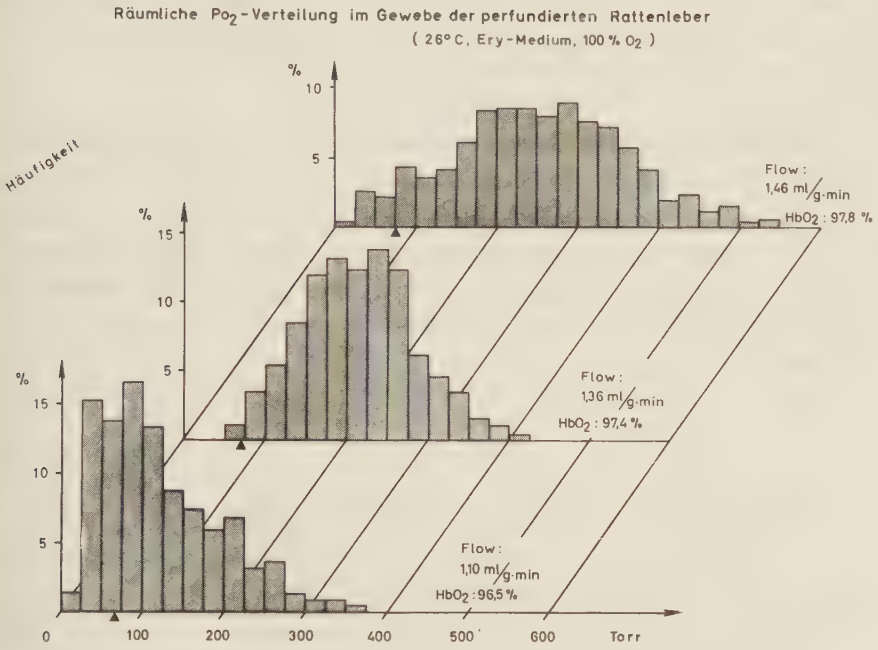


Abb. 9: Flow: 1,10 ml/g x Min.: LPR 50; n=217, M=123,0 Torr
Flow: 1,36 ml/g x Min.: LPR 51; n=258, M=220,0 Torr
Flow: 1,46 ml/g x Min.: LPR 49 und 52; n=496, M=252,2 Torr.

Bei 1,1 ml/g x Min. Durchfluß finden sich Po_2-Werte von 0-375 Torr (Mittelwert:123 Torr). Wird der Durchfluß auf 1,36 ml/g x Min. erhöht, so ergeben sich Po_2-Werte von 50-425 Torr (Mittelwert:220 Torr). O_2-Drucke von 0-550 Torr finden sich bei 1,46 ml/g x Min. Durchfluß (Mittelwert:252,2 Torr).

Vergleicht man die Verteilung der Po_2-Werte bei 1,0-1,3 ml/g x Min. Durchfluß und 26°C mit den bei 37°C gemessenen Werten (Abb. 7), so zeigt sich, daß bei 26°C Po_2-Werte zwischen 0 und 400 Torr erreicht werden, gegenüber 0-180 Torr bei 37°C. Die Verlagerung der Po_2-Verteilungskurve zu höheren Drucken bei 26°C zeigt sich auch bei der Betrachtung der Mittelwerte (26°C: 123 und 220 Torr, 37°C: 37,9 Torr).

3. 14 Räumliche Po_2-Verteilung im Lebergewebe bei Hypothermie und Sättigung des Perfusionsmediums mit 20,9% O_2

In vier Perfusionsversuchen bei 26°C wurden der O_2-Verbrauch und die Po_2-Verteilung im Gewebe außer bei 100% O_2 auch bei 20,9% O_2 gemessen. In Versuch LPR 52 wurde der Durchfluß einmal gedrosselt. Die gefundenen Meßwerte gibt Tabelle 7 wieder.

Tab. 7

LPR	Flow ($\frac{ml}{g \times Min.}$)	zPo_2 (Torr)	vPo_2 (Torr)	HbO_2 (%)	O_2-Verb. ($\frac{ml\ O_2}{100\ g \times Min.}$)	Hb (g%)	pH
52b	0,88	131±5	31±0,6	81,0	2,82±0,17	11,03	7,32
50	1,00	125±4	35,5±0,5	84,0	2,74±0,16	11,15	7,28
51	1,34	110±3	33±0,8	84,0	3,16±0,18	10,22	7,35
52a	1,44	131±5	38±0,7	88,0	3,08±0,18	11,03	7,32
49	1,48	126±5	39±1,0	88,0	2,96±0,21	10,32	7,30

Der Po_2 im Zufluß und der venöse Po_2 wurden aus 43 Meßwerten pro Versuch errechnet. (Zur Berechnung der O_2-Sättigung des Hb wurde die O_2-Dissoziationskurve wiederum nach den Angaben von SEVERINGHAUS korrigiert).

Tabelle 8 zeigt die im Gewebe gemessenen Po_2-Werte. Versuch LPR 49 und 52a wurden dabei zusammengefaßt.

Tab. 8a-c

8a) Po_2-Verteilung 0-45 Torr

Flow	0-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	Torr
0,88	-	-	1	3	9	13	15	14	16	n
ml/gxMin.	-	-	0,9	2,8	8,6	12,4	14,3	13,3	15,2	%
1,00	-	-	-	1	1	13	32	35	44	n
ml/gxMin.	-	-	-	0,5	0,5	6,2	15,2	16,7	20,9	%
1,34	-	-	-	2	1	1	5	13	20	n
ml/gxMin.	-	-	-	0,6	0,3	0,3	1,6	4,1	6,3	%
1,46	-	1	2	2	6	13	11	27	36	n
ml/gxMin.	-	0,3	0,5	0,5	1,6	3,4	2,9	7,0	9,4	%

8b) Po_2-Verteilung 54-90 Torr

Flow	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	Torr
0,88	6	13	7	4	3	1	-	-	-	n
ml/gxMin.	5,7	12,4	6,7	3,8	2,8	0,9	-	-	-	%
1,00	33	25	14	7	3	2	1	-	-	n
ml/gxMin.	15,7	11,9	6,7	3,3	1,4	0,9	0,5	-	-	%
1,34	33	43	45	43	45	24	25	10	2	n
ml/gxMin.	10,5	13,6	14,3	13,6	14,3	7,6	7,9	3,2	0,6	%
1,46	52	42	50	38	34	27	11	13	8	n
ml/gxMin.	13,5	10,9	13,0	9,9	8,8	7,0	2,9	3,4	2,1	%

8c) Po_2-Verteilung 90-115 Torr

Flow	-95	-100	-105	-110	-115	Torr
1,34	2	1	-	-	-	n
ml/g x Min.	0,6	0,3	-	-	-	%
1,46	2	4	3	1	1	n
ml/g x Min.	0,5	1,0	0,8	0,3	0,3	%

In Abb. 10 sind diese Ergebnisse dargestellt.

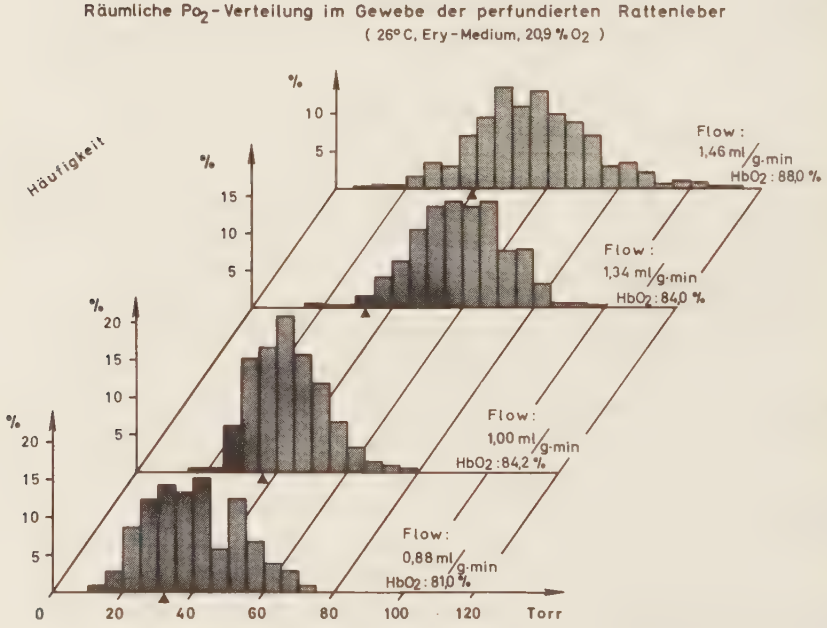


Abb. 10: Flow: 0,88 ml/g x Min.: LPR 52b; n=105, M=40,1 Torr
Flow: 1,00 ml/g x Min.: LPR 50; n=211, M=43,4 Torr.
Flow: 1,34 ml/g x Min.: LPR 51; n=315, M=59,3 Torr.
Flow: 1,46 ml/g x Min.: LPR 49 und 52a; n=384, M=55,6 Torr.

Bei 0,88 ml/g x Min. Durchfluß finden sich Po_2-Werte von 10-75 Torr (Mittelwert 40,1 Torr). Bei einem Durchfluß von 1,0 ml/g x Min. zeigt sich eine ähnliche Verteilung. Erhöht man den Durchfluß auf 1,34 ml/g x Min., so finden sich Po_2-Werte von 15-100 Torr (Mittelwert 59,3 Torr). Bei 1,46 ml/g x Min. treten nur noch geringe Veränderungen der Po_2-Verteilung ein. Der Mittelwert liegt in der gleichen Größenordnung.

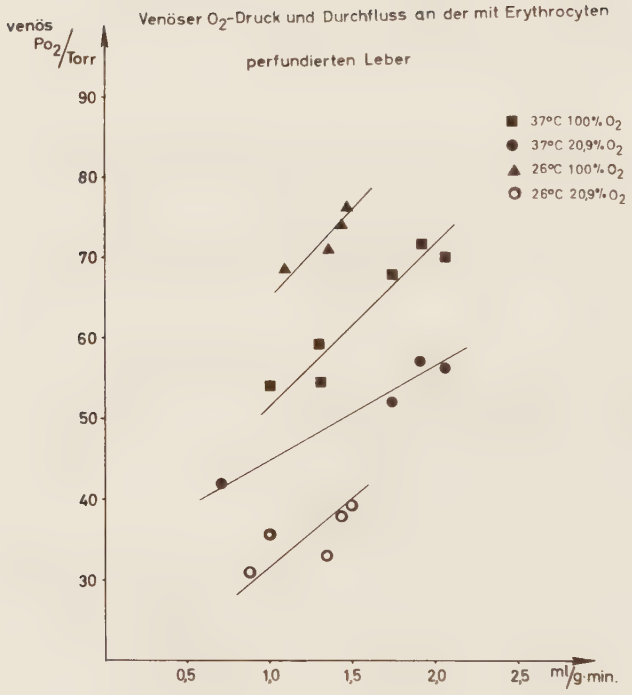
Die Atmung bei 26°C liegt zwischen 2,65-3,18 ml O_2/100g x Min.. Dabei läßt sich keine Differenz zwischen den Versuchen mit 100% O_2 und denen mit 20,9% O_2 feststellen. Vergleicht man die Po_2-Verteilung im Gewebe und die Mittelwerte der O_2-Drucke bei 26°C mit denen bei 37°C, so zeigt sich, daß

1. bei 26°C keine Po_2-Werte unter 5 Torr auftreten,
2. durch einen hohen Po_2 im zufließenden Medium die Po_2-Gewebewerte bei Hypothermie bereits bei niedriger Durchblutung stark erhöht werden,
3. die Mittelwerte der O_2-Drucke bei 26°C höher liegen.

In Abb. 11 sind die venösen Po_2-Werte der bisher besprochenen Versuche in Abhängigkeit von der Durchblutung aufgetragen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei einer hohen O_2-Sättigung des Perfusionsmediums ein großer Teil des O_2-Bedarfs der Leber allein durch den physikalisch gelösten Sauerstoff bestritten werden kann.

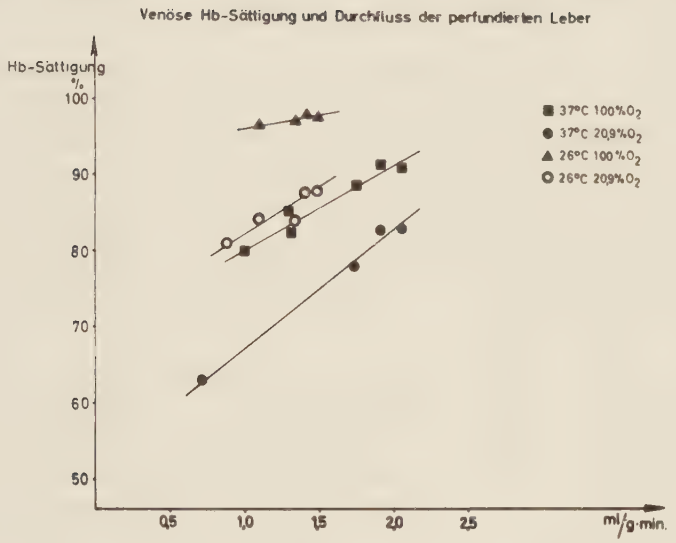
Auffallend erscheint zunächst, daß die venösen O_2-Drucke bei Hypothermie, trotz geringerer Atmung des Organs, tiefer liegen als die venösen O_2-Drucke bei Normothermie. Das läßt sich durch die bei Hypothermie eintretende Linksverschiebung der HbO_2-Dissoziationskurve erklären.

Abb. 11



Wird statt des venösen O_2-Druckes die venöse Hb-Sättigung in Abhängigkeit von der Durchblutung aufgetragen, so ergibt sich eine leicht verständliche Reihenfolge der Regressionsgraden (Abb. 12).

Abb. 12



3. 2 O_2-Versorgung der haemoglobinfrei perfundierten Leber

Es werden insgesamt 10 Perfusionen mit haemoglobinfreier Tyrode-Albumin-Lösung beschrieben. In allen Versuchen wurde das Medium mit 100% O_2 äquilibriert.

Um zunächst die Frage zu klären, bis zu welcher Temperaturstufe unter diesen Bedingungen eine ausreichende O_2-Versorgung der Rattenleber möglich ist, wurde bei zwei Perfusionen kontinuierlich die Temperatur geändert. Die weiteren acht Perfusionen erfolgten bei 22°C.

3. 21 O_2-Versorgung der haemoglobinfrei perfundierten Leber in Abhängigkeit von der Temperatur

In 2 Versuchen wurde die Temperaturabhängigkeit der räumlichen O_2-Verteilung im Gewebe und des O_2-Verbrauchs geprüft.

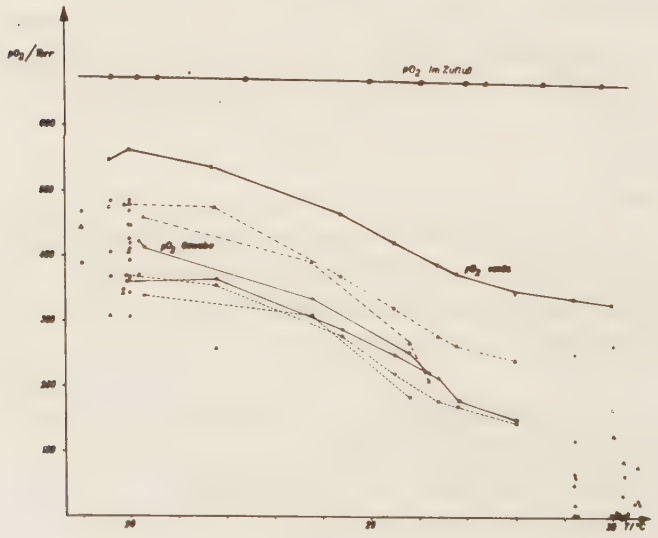
Die Rattenleber wurde dabei von 18°C auf 30,5°C und 32°C erwärmt. In Tabelle 9 sind die wichtigsten Meßwerte für 22°C und 26°C aufgetragen.

Tab. 9

LPR	Temp. (°C)	Flow ($\frac{ml}{g \times Min.}$)	zPo_2	vPo_2	O_2-Verb. ($\frac{ml\ O_2}{100\ g \times Min.}$)
26	22	2,85	675	525	1,55
26	26	2,85	670	410	2,49
29	22	2,5	646	465	1,65
29	26	2,5	641	362	2,34

Die Gewebe-Po_2-Verteilung in Abhängigkeit von der Temparatur zeigt Abb. 13 .

Abb. 13

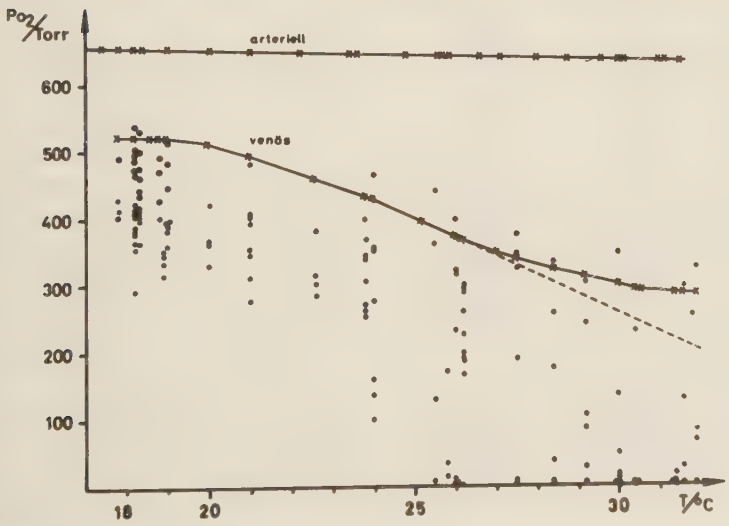


Zu Beginn des Versuches wurden bei 19-20°C an verschiedenen Stellen der Leberoberfläche Gewebe-Po_2-Werte gemessen. Anschließend wurde bei konstanter Elektrodenlage der Po_2-Verlauf bei langsamer Temperaturerhöhung bis etwa 28°C verfolgt. Zwischen 29 und 30,5°C erfolgten erneut Messungen an verschiedenen Punkten des Organs. Es zeigt sich, daß bei 19-20°C nur hohe Po_2-Werte vorliegen. Mit zunehmender Erwärmung kommt es zu einem Absinken des Gewebe-Po_2. Das gleiche Verhalten zeigt der venöse Po_2, dessen Abfall sich jedoch oberhalb von 26-27°C deutlich verringert. Bei etwa 30°C finden sich viele hypoxische Gewebestellen, obwohl der venöse Po_2 mit etwa 300 Torr noch sehr hoch liegt.

Um einen besseren Überblick über die Verteilung der Po_2-Werte zwischen 20 und 30°C zu erhalten, wurden in einem zweiten Versuch an mehreren Stellen der Leberoberfläche Messungen durchgeführt (Abb. 14).

Abb. 14

Temperaturabhängige Po_2 - Verteilung der hämoglobinfrei perfundierten Rattenleber



Unter den Bedingungen dieses Versuches (Durchfluß: 2,5 ml/g x Min.) kommt es ab etwa 26°C zu einer Häufung tiefer Po_2-Werte im Gewebe.

3. 22 Räumliche Po_2-Verteilung der haemoglobinfrei perfundierten Leber bei 22°C in Abhängigkeit von der Durchströmung

Um die O_2-Versorgung der haemoglobinfrei perfundierten Rattenleber näher zu analysieren, wählten wir - entsprechend den Befunden von Kapitel 3. 21 - eine Temperatur (22°C) in dem Bereich, in dem eine ausreichende Versorgung möglich ist. In 8 Perfusionen wurde die Abhängigkeit der Po_2-Verteilung im Gewebe von dem Durchfluß untersucht. Eine Übersicht der Versuche gibt Tabelle 10.

Tab. 10

LPR	Flow ($\frac{ml}{g \times Min.}$)	zPo_2 (Torr)	vPo_2 (Torr)	O_2-Verb. ($\frac{ml\ O_2}{100\ g \times Min.}$)
53a	1,24	670±11	279±11	1,75±0,08
53b	1,61	670±11	319±8	2,03±0,10
55a	0,70	685±7	268±4	1,05±0,04
55b	1,37	685±7	406±10	1,37±0,09
55c	1,70	685±7	400±6	1,75±0,07
55d	1,77	685±7	403±6	1,80±0,07
57a	1,76	685±15	370±10	2,00±0,16
57b	2,11	685±15	381±5	2,32±0,13
57c	2,31	685±15	386±9	2,49±0,16
57d	3,36	685±15	475±4	2,55±0,18
59a	1,25	660±12	445±8	0,97±0,09
59b	1,62	660±12	397±7	1,54±0,11
59c	2,36	660±12	389±4	2,31±0,13

Fortsetzung Tab. 10

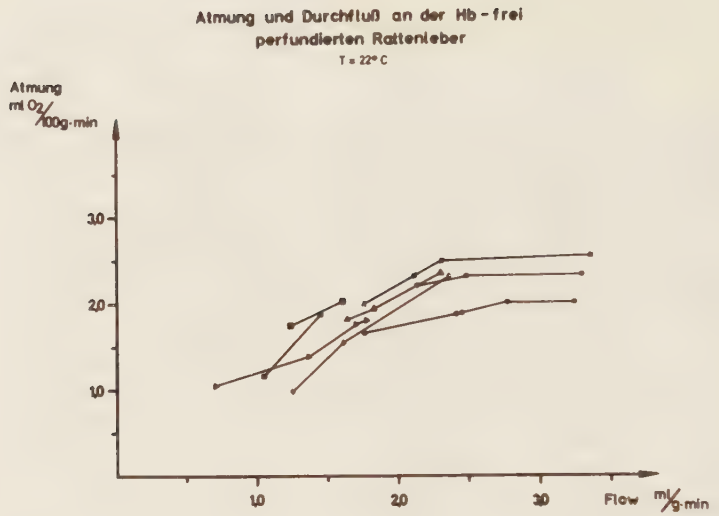
LPR	Flow ($\frac{ml}{g \times Min.}$)	zPo_2 (Torr)	vPo_2 (Torr)	O_2-Verb. ($\frac{ml\ O_2}{100\ g \times Min.}$)
60a	1,05	660±11	221±11	1,16±0,08
60b	1,45	660±11	300±6	1,89±0,09
61a	1,64	660±12	353±9	1,81±0,12
61b	1,83	660±12	366±2	1,94±0,08
61c	2,36	660±12	384±13	2,35±0,21
62a	1,76	685±17	426±4	1,65±0,13
62b	2,44	685±17	471±3	1,88±0,17
62c	2,44	685±17	474±4	1,86±0,18
62d	2,76	685±17	485±11	1,99±0,25
62e	3,25	685±17	514±5	2,00±0,24
65a	2,14	660±13	376±5	2,20±0,14
65b	2,48	660±13	403±8	2,31±0,17
65c	3,40	660±13	476±9	2,32±0,18

Der Berechnung des Po_2 im Zufluß und des venösen Po_2 wurden bei jeder Durchflußrate 8 Meßwerte der registrierten Kurve zugrunde gelegt.

Die Beziehung von Durchfluß und O_2-Verbrauch ist in Abb.15 dargestellt. Es zeigt sich, daß der O_2-Verbrauch bei einem Durchfluß über ca. 2,5 ml/g x Min. annähernd konstant ist. Zu einer deutlichen Verminderung kommt es, wenn der Durchfluß auf Werte unter 2,0 ml/g x Min. gesenkt wird.

Aus Tabelle 11 geht die in den Versuchen gemessene räumliche Po_2-Verteilung im Gewebe hervor. Die Versuche wurden dabei in 7 Gruppen, entsprechend einer Durchflußänderung von jeweils 0,4 ml/g x Min., eingeteilt.

Abb. 15



Tab. 11a-c

11a) Po_2-Verteilung 0-225 Torr

Flow	0-25	-50	-75	-100	-125	-150	-175	-200	-225	Torr
0,6-1,0	33	9	8	12	10	7	3	9	12	n
ml/gxMin.	20,2	5,5	4,9	7,4	6,1	4,3	1,8	5,5	7,4	%
1,0-1,4	50	5	2	2	4	3	4	6	9	n
ml/gxMin.	21,7	2,2	0,9	0,9	1,7	1,3	1,7	2,6	3,9	%
1,4-1,8	86	19	13	19	20	19	16	17	12	n
ml/gxMin.	18,1	4,0	2,7	4,0	4,2	4,0	3,4	3,6	2,5	%
1,8-2,2	39	4	5	8	7	7	6	7	9	n
ml/gxMin.	17,3	1,7	2,2	3,6	3,1	3,1	2,7	3,1	4,0	%
2,2-2,6	9	8	11	7	8	9	15	20	12	n
ml/gxMin.	2,3	2,0	2,8	1,8	2,0	2,3	3,8	5,1	3,1	%
2,6-3,0	3	1	4	1	1	1	2	3	2	n
ml/gxMin.	3,4	1,1	4,5	1,1	1,1	1,1	2,3	3,4	2,3	%
3,0-3,4	2	3	9	8	12	15	7	9	13	n
ml/gxMin.	0,8	1,2	3,7	3,3	5,0	6,2	2,9	3,7	5,4	%

11b) Po_2-Verteilung 225-450 Torr

Flow	-250	-275	-300	-325	-350	-375	-400	-425	-450	Torr
0,6-1,0	8	12	5	7	8	3	1	5	4	n
ml/gxMin.	4,9	7,4	3,1	4,3	4,9	1,8	0,6	3,1	2,5	%
1,0-1,4	8	5	16	11	14	14	8	10	15	n
ml/gxMin.	3,5	2,2	7,0	4,8	6,1	6,1	3,5	4,3	6,5	%
1,4-1,8	18	19	13	20	22	28	28	28	27	n
ml/gxMin.	3,8	4,0	2,7	4,2	4,6	5,9	5,9	5,9	5,7	%
1,8-2,2	5	6	9	6	5	8	5	4	16	n
ml/gxMin.	2,2	2,7	4,0	2,7	2,2	3,6	2,2	1,7	7,1	%
2,2-2,6	20	15	18	19	21	20	19	19	25	n
ml/gxMin.	5,1	3,8	4,6	4,8	5,3	5,1	4,8	4,8	6,4	%
2,6-3,0	3	3	6	5	6	3	5	1	4	n
ml/gxMin.	3,4	3,4	6,8	5,7	6,8	3,4	5,7	1,1	4,5	%
3,0-3,4	13	6	13	11	7	15	15	8	12	n
ml/gxMin.	5,4	2,5	5,4	4,5	2,9	6,2	6,2	3,3	5,0	%

11c) Po_2-Verteilung 450-650 Torr

Flow	-475	-500	-525	-550	-575	-600	-625	-650	Torr
0,6-1,0	2	2	2	1	-	-	-	-	n
ml/gxMin.	1,2	1,2	1,2	0,6	-	-	-	-	%
1,0-1,4	13	13	13	3	1	1	-	-	n
ml/gxMin.	5,7	5,7	5,7	1,3	0,4	0,4	-	-	%
1,4-1,8	17	15	11	5	1	3	-	-	n
ml/gxMin.	3,6	3,2	2,3	1,1	0,2	0,6	-	-	%
1,8-2,2	14	18	16	14	6	1	-	-	n
ml/gxMin.	6,2	8,0	7,1	6,2	2,7	0,4	-	-	%
2,2-2,6	33	29	18	23	8	5	2	-	n
ml/gxMin.	8,4	7,4	4,6	5,9	2,0	1,3	0,5	-	%
2,6-3,0	9	4	7	3	3	3	4	2	n
ml/gxMin.	10,2	4,5	7,9	3,4	3,4	3,4	4,5	2,3	%
3,0-3,4	12	16	13	11	6	2	3	1	n
ml/gxMin.	5,0	6,6	5,4	4,5	2,5	0,8	1,2	0,4	%

In Abb. 16 sind die in Tabelle 11 aufgeführten Meßwerte graphisch dargestellt. Die schwarzen Anteile entsprechen den hypoxienahen Po_2-Werten von 0-5 Torr. Die venösen O_2-Drucke sind als schwarze Dreiecke gekennzeichnet.

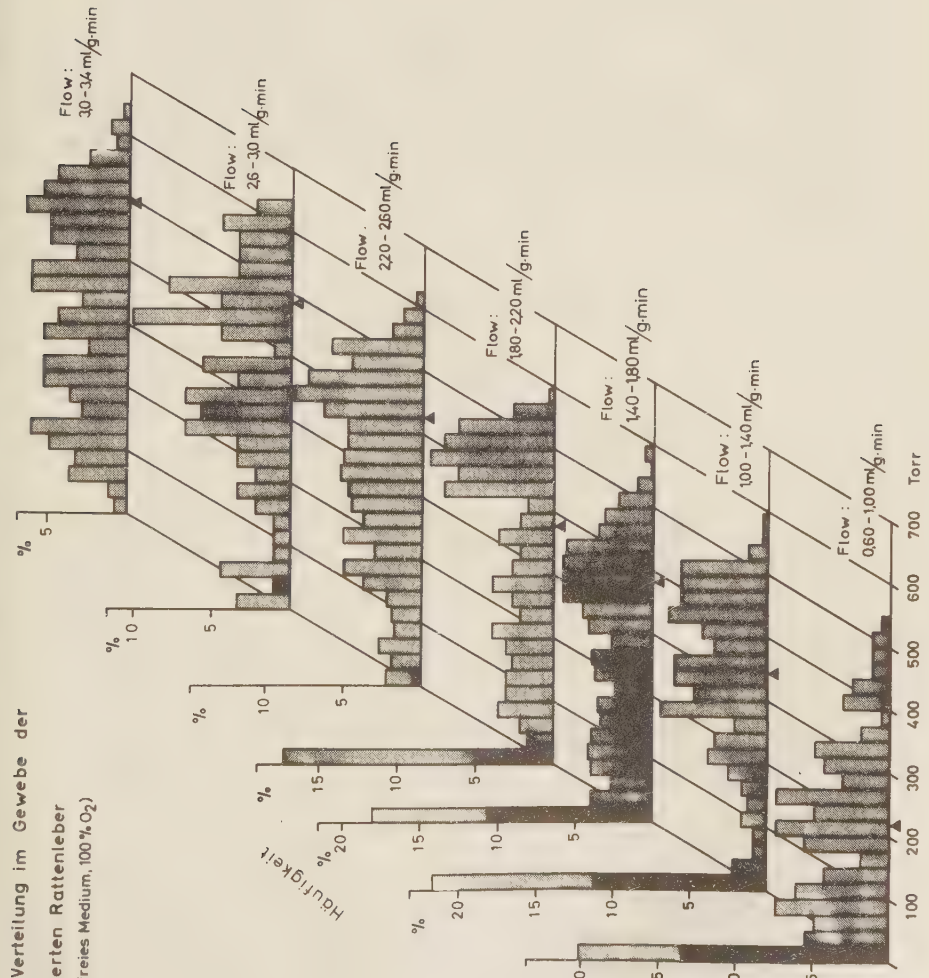
Hervorzuheben ist:

1. Wird die Durchflußgröße von 2,2-2,6 ml/g x Min. unterschritten, so nehmen die niedrigen O_2-Drucke stark zu. Insbesondere wächst bei sehr geringen Durchflußraten der Anteil der Po_2-Werte zwischen 0-5 Torr.
2. Die venösen Po_2-Werte sind sehr hoch. Sie liegen im Bereich der höheren O_2-Gewebedrucke.
3. Durch Steigerung der Durchströmung von 2,2-2,6 ml/g x Min. auf 3,0-3,4 ml/g x Min. läßt sich die O_2-Versorgung nicht mehr verbessern.

Abb. 16:

Flow: 0,6-1,0 ml/g x Min.: LPR 55a; n=163, M=179,4 Torr.
Flow: 1,0-1,4 ml/g x Min.: LPR 53a, 55b, 59a,60a; n=230, M=270,8 Torr.
Flow: 1,4-1,8 ml/g x Min.: LPR 53b, 55c, 55d, 57a, 59b, 60b, 61a, 62a; n=475, M=240,7 Torr.
Flow: 1,8-2,2 ml/g x Min.: LPR 57b, 61b, 65a; n=225, M=288,6 Torr.
Flow: 2,2-2,6 ml/g x Min.: LPR 57c, 59c, 61c, 62b, 62c, 65b; n=393, M=337,2 Torr.
Flow: 2,6-3,0 ml/g x Min.: LPR 62d; n=88, M=368,9 Torr.
Flow: 3,0-3,4 ml/g x Min.: LPR 57d, 62e, 65c; n=242, M=319,6 Torr.

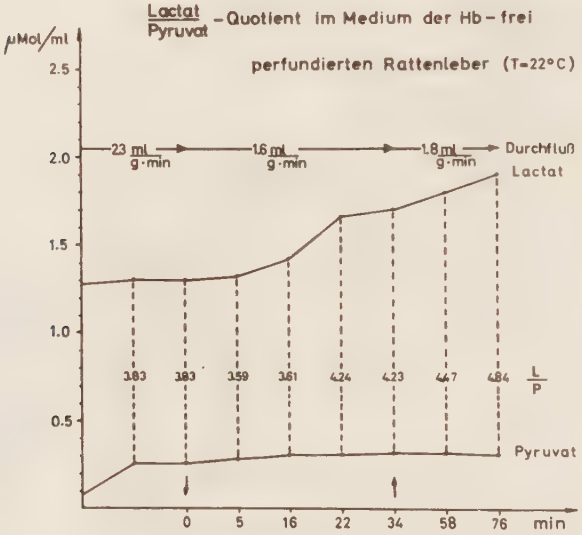
Abb. 16


Räumliche Po_2-Verteilung im Gewebe der perfundierten Rattenleber
(22° C, Hb-freies Medium, 100 % O_2)
Häufigkeit
%
Flow: 30-34 ml/g·min
Flow: 26-30 ml/g·min
Flow: 220-260 ml/g·min
Flow: 180-220 ml/g·min
Flow: 140-180 ml/g·min
Flow: 100-140 ml/g·min
Flow: 060-100 ml/g·min
100 200 300 400 500 600 700 Torr

3. 3 Lactat- und Pyruvat-Konzentration im Perfusionsmedium bei unterschiedlicher Durchströmung

Bei einer Temperatur von 22°C, erythrozytenfreiem Medium und Sättigung des Perfusats mit reinem Sauerstoff fällt auf, daß das durch den Lactat-Pyruvat-Quotienten charakterisierte Redox-Verhältnis stark zur oxydierten Seite hin verschoben ist. In mehreren Versuchen wurde bei ausreichender O_2-Versorgung ein L/P-Quotient von 3-4 gemessen. Abb. 17 zeigt die Beziehung von Lactat- und Pyruvat-Konzentration im Perfusionsmedium und Durchfluß.

Abb. 17



Bei einem Durchfluß von 2,3 ml/g x Min. stellt sich ein annähernd konstanter Lactat-Pyruvat-Spiegel ein. Wird nun der Durchfluß auf 1,6 ml/g x Min. reduziert, so kommt es zu einem Lactatanstieg. Wird die Perfusionsrate, nachdem die Substrat-Konzentration etwa einen "steady state" erreicht hat, wieder erhöht (Durchfluß 1,8 ml/g x Min.), so nimmt der L/P-Quotient weiter zu, obwohl durch die höhere Durchströmung die O_2-Versorgung des Gewebes verbessert wird.

4. DISKUSSION

4. 1 O_2-Versorgung der mit erythrozytenhaltigem Medium perfundierten Leber bei Normothermie

In der Literatur finden sich nur wenige kurze Mitteilungen über die Sauerstoffversorgung des Lebergewebes. WOLFERTH et. al. (1954) geben die an der Hundeleber gemessenen O_2-Drucke nur als Relativwerte an.
DERRICK und RUSSEL (1964) ermittelten durch Einstechen einer Kanülenelektrode an der Hundeleber insgesamt 12 Po_2-Werte. Sie fanden dabei zwei Gruppen von O_2-Gewebedrucken: Eine hohe mit Werten von 112-144 Torr (5 Meßwerte) und eine niedrige mit Po_2-Werten von 18-76 Torr (7 Meßwerte). Nach unseren Befunden liegen die fünf Meßwerte der ersten Gruppe zu hoch.
Die von JAMIESON und van den BRENCK (1965) an der Rattenleber durch Einstechen von Goldelektroden gemessenen O_2-Drucke von 13 ± 3 Torr bzw. 17 ± 3 Torr (gemessen mit 60 /u, bzw. 330 /u Elektroden) entsprechen Werten, die auch wir fanden. Bei der Beatmung der Ratten mit einem O_2-Druck von 4 Atmosphären fanden sie Po_2-Werte von 249 ± 41 bzw. 299 ± 28 Torr. Die von ihnen angegebenen Streubreiten sind jedoch nach unseren Befunden zu klein.
KESSLER (1965) führte mit der in Kapitel 2. 42 beschriebenen Gewebe-Mehrdrahtelektrode Messungen an der Rattenleber in situ aus. Die an fünf Tieren bestimmten 290 O_2-Drucke liegen zwischen 1-56 Torr und zeigen ein Maximum bei 20-30 Torr.

Die O_2-Versorgung des Lebergewebes läßt sich jedoch an der Rattenleber in situ nur begrenzt analysieren, da viele Parameter wie z.B. die Durchblutung, der O_2-Druck des in die Leber fließenden Blutes, die Temperatur des Organs und der Hb-Gehalt des Blutes, nur in einem engen Bereich variiert werden können. Aus diesem Grunde wurden unsere Versuche am isoliert perfundierten Organ durchgeführt, und der Einfluß der genannten Parameter auf die O_2-Versorgung untersucht.

Zunächst wurde bei Normothermie die Bedeutung der Durchströmungsgröße und des O_2-Druckes im zufließenden Blut für die O_2-Versorgung des Gewebes geprüft.

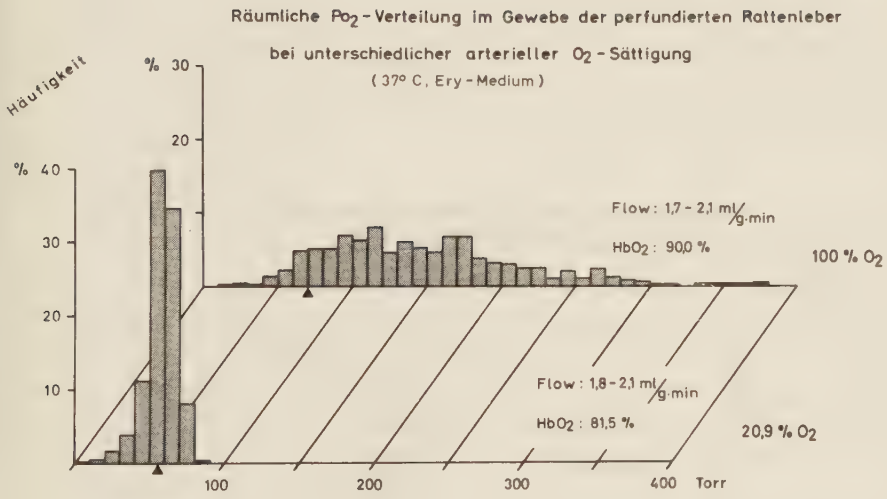
Bei einer hohen O_2-Sättigung des Perfusats (100% O_2) und einer Durchblutung von 1,7-2,1 ml/g x Min. (Abb.7), finden sich im Gewebe O_2-Drucke von 10-380 Torr. Der venöse Po_2 entspricht dabei den tiefen Gewebewerten. Wird die Durchströmung auf 1,0-1,3 ml/g x Min. reduziert, so fallen die O_2-Drucke stark ab (0-180 Torr). Auffallend ist, daß über 80% der Po_2-Werte des Gewebes unter dem venösen Po_2 liegen.

Vergleicht man die O_2-Gewebedrucke, die bei hohem und tiefem O_2-Druck im zufließenden Medium (Sättigung des Blutes mit 100% bzw. 20,9% O_2) gemessen werden, so zeigt sich, daß bei niedriger Durchblutung keine sehr großen Unterschiede bestehen (Abb.8). Bei stärkerer Durchblutung jedoch zeigt sich eindrucksvoll, daß die O_2-Versorgung des Gewebes bei hohem O_2-Druck im zufließenden Blut wesentlich besser ist als die O_2-Versorgung bei tiefem Zufluß-Po_2 (Abb.18).

Bei einer Sättigung des zufließenden Mediums mit 20,9% O_2 und einem Durchfluß von etwa 1,2 ml/g x Min. (Abb.8), findet sich im Gewebe eine sehr ähnliche O_2-Druckverteilung, wie sie KESSLER an der Leber in situ ermittelte. Daraus läßt sich schließen, daß eine ausreichende O_2-Versorgung der Rattenleber durch isolierte, portale Perfusion möglich ist.

Auch die Rattenleber in situ kann durch den Pfortaderkreislauf allein ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Das zeigten Untersuchungen, bei denen die arteria hepatica unterbunden wurde. In wenigen Tagen wird der Ausfall der arteriellen Versorgung durch den portalen Kreislauf kompensiert und die Tiere überstehen den Eingriff (CAMERON et al. 1930, LINDENBERG et al. 1952, DELONG 1953). GRAYSON und MENDEL(1957) stellten fest, daß es nach Ligatur der arteria hepatica an

Abb. 18

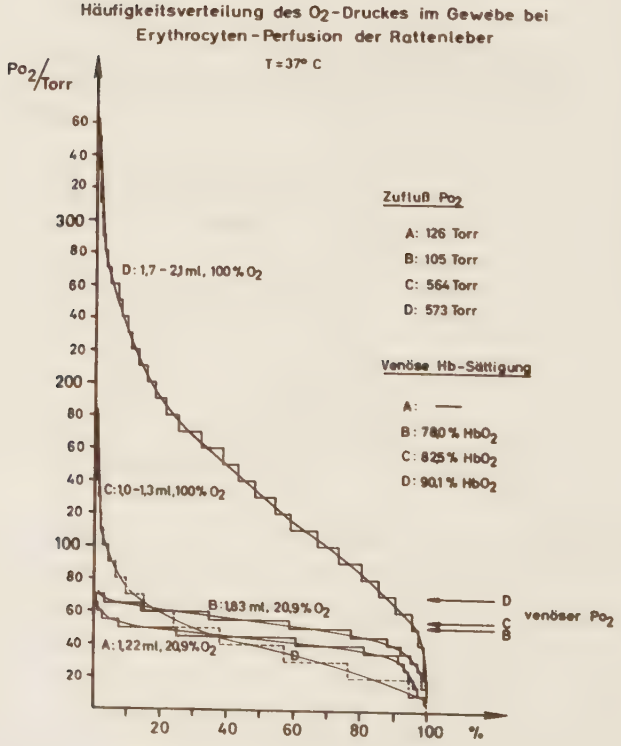


Flow: 1,8-2,1 ml/g x Min. (20,9% O_2): LPR 45, 46 u. 47
n=1096, M=57,7 Torr
Flow: 1,7-2,1 ml/g x Min. (100% O_2): LPR 45, 46 u. 47
n=505, M=146,0 Torr

der Rattenleber initial zu einem Abfall der Durchblutung auf 40% kommt. In ca. 7 Min. erfolgt ein Wiederanstieg auf etwa 81% des Ausgangswertes.

Um eine Zusammenfassung der Ergebnisse bei Normothermie zu veranschaulichen, sind in Abb. 19 ein Teil der Po_2-Meßwerte noch einmal gegenübergestellt.

Abb. 19



Die O_2-Drucke im Gewebe wurden dabei in Form einer kumulierten Verteilungskurve aufgetragen. Bei der treppenförmigen Darstellung entspricht die Länge der Treppenstufe der prozentualen Häufigkeit der jeweils gemessenen Po_2-Werte. Die Höhe der Treppenstufe ist durch die gewählte Gruppeneinteilung festgelegt.

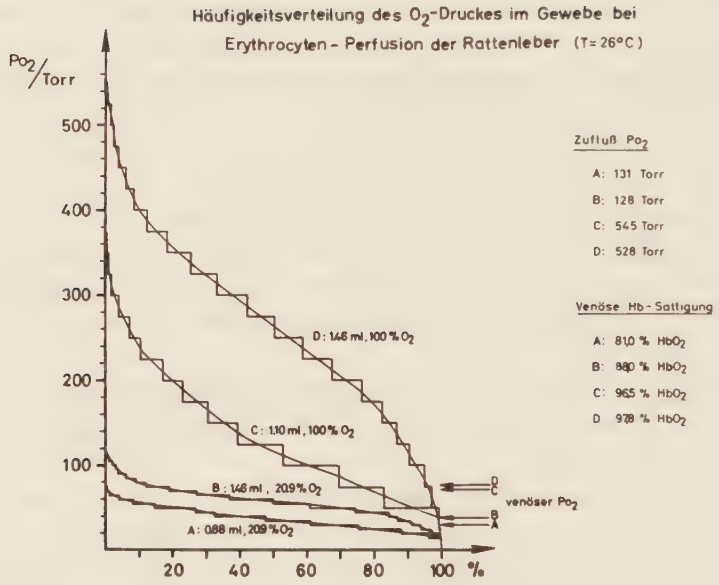
Es ergeben sich folgende wesentliche Punkte:

1. Bei einer Durchblutung von 1,22 ml/g x Min. und tiefem Po_2 im zufließenden Medium liegen über 80% der O_2-Drucke im Gewebe zwischen 30-55 Torr (Kurve A). Wird die Durchblutung um 50% erhöht, so steigen die O_2-Drucke nur gering an (Kurve B).
2. Bei einem hohen Po_2 im Zufluß und niedriger Durchblutung kommt es nur zu einer mäßigen Erhöhung der O_2-Drucke im Gewebe (Kurve C).
3. Eine hohe Durchblutung und ein hoher Po_2 im Zufluß lassen die O_2-Gewebedrucke sehr stark ansteigen (Kurve D).
4. Bei hohem Po_2 im zufließenden Medium und niedriger Durchblutung findet sich ein auffallend hoher venöser O_2-Druck, der als Kriterium für die O_2-Versorgung des Gewebes nicht geeignet ist (Kurve C).
5. Bei Perfusion mit erythrozytenhaltigem Medium, 37°C und Sättigung des zufließenden Blutes mit 20,9% O_2 liegt die kritische Durchströmung bei etwa 1 ml/g Leber frisch x Min.. Ähnliche Werte teilte BRAUER (1963) mit.

4. 2 O_2-Versorgung der mit erythrozytenhaltigem Medium perfundierten Leber bei Hypothermie

Um die Frage zu klären, wie sich die O_2-Versorgung des Lebergewebes noch verbessern läßt, führten wir Versuche bei Hypothermie durch. Dabei wurden die Durchströmung und der Po_2 im zufließenden Medium geändert. Die Ergebnisse sollen an Hand von Abb. 20 besprochen werden. Gegenübergestellt werden Po_2-Werte, die bei hohem und niedrigem O_2-Druck im Zufluß und maximalem bzw. minimalem Durchfluß gemessen wurden.

Abb. 20



Dabei ist besonders hervorzuheben:

1. Bei 26°C entsteht schon bei einer ca. 30% niedrigeren Durchblutung (0,88 ml/g x Min.) eine ähnliche räumliche O_2-Druckverteilung im Gewebe wie bei Normothermie(Kurve A).
2. Durch einen hohen Po_2 im zufließenden Medium werden die O_2-Gewebedrucke bereits bei einer Durchblutung von 1,1 ml/g x Min. stark erhöht (Kurve C).
3. Die venösen O_2-Drucke entsprechen den tiefen Po_2-Werten des Gewebes.
4. Auch bei der niedrigen Durchblutung von 0,88 ml/g x Min. und tiefem O_2-Druck im Zufluß treten noch keine hypoxienahen Werte auf (vergl. Abb.10). Das zeigt einerseits die günstigen Bedingungen für eine O_2-Versorgung bei Hypothermie, andererseits spricht es dafür, daß bei Perfusion mit erythrozytenhaltigem Medium, bei 0,88 ml/g x Min.Durchfluß, die Sinusoide noch homogen durchströmt werden können.

4. 3 O_2-Versorgung der haemoglobinfrei perfundierten Leber

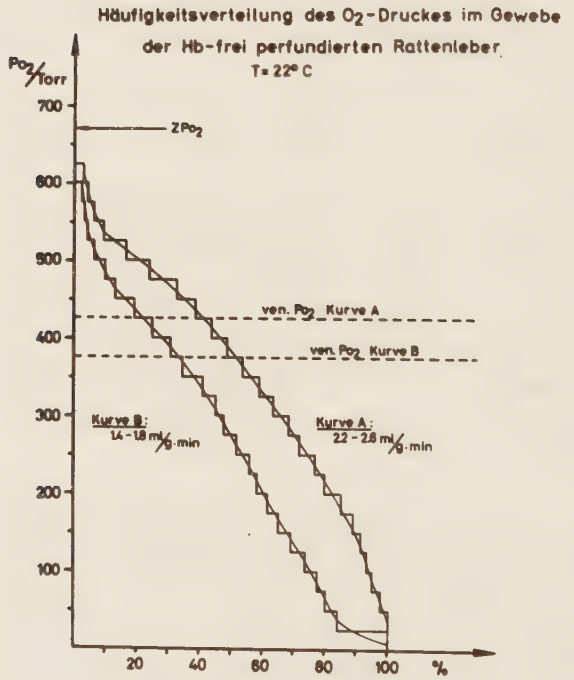
Aus methodischen Gründen können einige Untersuchungen über die Sauerstoffversorgung und den Stoffwechsel der Leber nur am haemoglobinfrei durchströmten Organ untersucht werden. Als Beispiel seien bestimmte O_2-Diffusionsvorgänge im Gewebe und reflektionsspektrometrische Untersuchungen genannt. Auch für Lebertransplantationen oder eine Verwendung der tierischen Leber als " künstliche Leber " kann eine vorübergehende haemoglobinfreie Durchströmung nötig sein.

Zunächst untersuchten wir, unter welchen Bedingungen eine ausreichende O_2-Versorgung der Hb-frei perfundierten Rattenleber möglich ist.
In zwei Versuchen wurde, von 18°C ausgehend, langsam die Temperatur des Organs erhöht, wobei gleichzeitig die O_2-Drucke im Gewebe bestimmt wurden (Abb. 13 u. 14). Diese Versuche ließen erkennen, daß es nach Uberschreiten von etwa 26°C - 27°C (bei einem Durchfluß von 2,5 - 2,9 ml/g x Min.) zu einer Anoxie im Gewebe kommt. Wird die Temperatur weiter erhöht, so ist eine ausreichende O_2-Versorgung des Lebergewebes nicht mehr möglich.

In weiteren Versuchen wurde die Abhängigkeit der O_2-Versorgung von der Durchströmung untersucht (Abb. 16). Es zeigte sich, daß bei einer Temperatur von 22°C die kritische Durchflußgröße bei ca. 2,2-2,6 ml/g Leber frisch x Min. liegt. Wird der Durchfluß unter diesen kritischen Wert gesenkt, so nehmen die O_2-Drucke in der Gruppe von 0-25 Torr stark zu. Bei sehr geringen Durchflußraten wächst insbesondere der Anteil der Po_2-Werte zwischen 0-5 Torr an. Parallel dazu kommt es zu einer Verminderung der Atmung (Abb. 15). Andererseits kann durch eine Erhöhung des Durchflusses von 2,2-2,6 ml/g x Min. auf 3,0-3,4 ml/g x Min. die O_2-Druckverteilung im Gewebe nicht mehr entscheidend verbessert werden.

In Abb. 21 sind noch einmal die O_2-Drucke, die an der Hb-frei perfundierten Rattenleber gemessen wurden, für zwei Durchflußgrößen in Form einer kumulierten Verteilungskurve aufgetragen.

Abb. 21



Besonders zu beachten ist:

1. Etwa 60% der O_2-Drucke im Gewebe liegen tiefer als der venöse Po_2 (Kurve A u. B).
2. Bei niedrigem Durchfluß (Kurve B) tritt eine Linksverschiebung der Po_2-Verteilungskurve ein, und die O_2-Drucke in der Gruppe von 0-25 Torr nehmen stark zu.

Auch im Lactat- und Pyruvat- Spiegel treten Veränderungen ein (Abb. 17). Senkt man den Durchfluß unter den kritischen Wert von 2,2-2,6 ml/ g x Min., so kommt es zu einem anoxiebedingten Lactatanstieg. Nach einer Phase stärkerer Lactatbildung wird ein weitgehendes "steady state" erreicht. Wird nun die Durchströmung wieder erhöht, so steigt das Lactat erneut an, obwohl durch den höheren Durchfluß die O_2-Versorgung des Gewebes verbessert wird. Dieser zweite Anstieg könnte dadurch erklärt werden, daß Lactat, das bei geringem Durchfluß in verschlossenen Gefäßabschnitten gebildet wird, bei erhöhter Durchströmung ausgeschwemmt wird.

Das Auftreten tiefer Po_2-Werte, die Verminderung der Atmung und der Lactatanstieg sprechen dafür, daß es nach Unterschreiten einer kritischen Durchflußgröße zu einer Störung der Mikrozirkulation kommt. Die Ursache dafür könnte eine Verengung einzelner Gefäßabschnitte durch Autoregulation sein.

Die Frage, ob es eine Autoregulation der portalen Lebergefäße gibt, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. RIECKER (1955), BRAUER et al. (1956), GRAYSON und MENDEL (1957), HANSON (1964), BRAUER (1964) und BAUEREISEN et al. (1966) geben an, daß es in der intrahepatischen Pfortaderstrombahn keine Autoregulation gibt.

Eine Autoregulation des Pfortaderzustroms der Hundeleber in situ konnte MESSMER et al. (1966) nachweisen. Ein autoregulatives Verhalten der intrahepatischen Pfortaderäste nehmen sie nicht an. CONDON et al. (1962) führten Untersuchungen an der isolierten Kalbsleber durch. Sie fanden, daß bei einer Steigerung der Durchströmung der Gefäßwiderstand relativ stärker zunimmt als die Durchblutung. Diesen Befund deuteten sie als eine Autoregulation der portalen Gefäße.

Weitere Untersuchungen über die Druck- Stromstärke-Beziehungen der Lebergefäße müssen zeigen, in welcher Weise die von uns beobachteten flußabhängigen Po_2-Reaktionen erklärt werden können.

Auffallend bei der Hb-freien Perfusion ist der hohe Anteil der O_2-Gewebedrucke, die tiefer als der venöse Po_2 liegen. Trotz ausreichendem Sauerstoffangebot und hohem venösen O_2-Druck kann das Lebergewebe nicht ausreichend versorgt werden. Grundsätzlich läßt dieser Befund drei Erklärungen zu:

1. Einen portal-venösen Durchblutungsshunt.
2. Eine inhomogene Durchströmung der Leber.
3. Einen O_2-Diffusionsshunt.

ad 1.) ANDREWS et al. (1963) wollen direkte portal-venöse Verbindungen an der Rattenleber beobachtet haben. Berücksichtigt man die relativ hohe Durchströmung der Hb-frei perfundierten Leber, so dürften vereinzelte portal-venöse Shunts - wenn es sie geben sollte - nur eine untergeordnete Rolle spielen.

ad 2.) In einigen Versuchen am Hb-frei durchströmten Organ wurde dem Perfusat Methylenblau oder Haemoglobin hinzugefügt. Makroskopisch ließ sich dabei eine inhomogene Durchblutung im Bereich der sichtbaren Leberläppchen nicht erkennen. Gegen die Annahme, daß eine inhomogene Durchströmung die tiefen O_2-Drucke im Gewebe bei hohem venösen Po_2 verursacht, spricht auch, daß der Befund bei hohen und niedrigen Durchflußraten erhoben werden kann (Abb. 16).

ad 3.) LEVY et al. (1959) konnten bei Versuchen an der Hundeniere eine Kurzschlußdiffusion nachweisen, die entstehen kann, wenn arterielle und venöse Gefäße einander gegenüberliegen.

Auch am Meerschweinchengehirn (LÜBBERS, 1966) und an der Rattenniere (KESSLER und WEISS, 1967) konnte gezeigt werden, daß es bei Hb-freier Perfusion und hohem Zufluß-Po_2 zu einem O_2-Diffusionsshunt kommt.

Offenbar kann auch an der Leber bei haemoglobinfreier Perfusion mit hohem O_2-Druck im zufließenden Medium ein O_2-Diffusionsshunt entstehen (KESSLER und SCHUBOTZ, 1967). Durch Kurzschlußdiffusion fließt dabei der Sauerstoff aus Gefäßabschnitten mit hohem O_2-Druck in benachbarte Gefäßanteile mit tieferem O_2-Druck. Bei einem so stark vaskularisierten Organ wie der Leber genügen bereits mittlere O_2-Druckdifferenzen, um erhebliche Sauerstoffmengen verloren gehen zu lassen. Als Folge des Diffusionsshunts entstehen hohe venöse O_2-Drucke, die bei einer partiellen Gewebeanoxie eine scheinbar ausreichende O_2-Versorgung des Gewebes vortäuschen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Am Modell der isoliert perfundierten Rattenleber wurde die Sauerstoffversorgung des Lebergewebes näher untersucht. Bei verschiedenen O_2-Versorgungsbedingungen (Sättigung des zufließenden Mediums mit 100% O_2 und 20,9% O_2, Normo- und Hypothermie, Durchblutungsänderungen) konnten an der mit erythrozytenhaltigem Medium perfundierten Leber folgende wichtige Befunde erhoben werden:

1. Im Lebergewebe läßt sich eine räumliche inhomogene Po_2-Verteilung nachweisen. Die Angabe eines errechneten Mittelwertes der gemessenen O_2-Drucke charakterisiert die Sauerstoffversorgung des Gewebes nur ungenügend.
2. Bei niedriger Durchblutung kann durch einen hohen O_2-Druck im zufließenden Medium die O_2-Versorgung des Gewebes nicht wesentlich verbessert werden.
3. Bei einem hohen O_2-Druck im zufließenden Medium ist der venöse O_2-Druck als Kriterium für die O_2-Versorgung des Gewebes nicht geeignet.

Die Sauerstoffversorgung der haemoglobinfrei perfundierten Leber wurde bei verschiedenen Temperaturen und unterschiedlicher Durchströmung geprüft. Dabei ergaben sich folgende wesentliche Punkte:

1. Bei hohem O_2-Druck im zufließenden Medium kann durch einen O_2-Diffusionsshunt ein O_2-Verlust entstehen. Dabei diffundiert Sauerstoff aus Gefäßabschnitten mit hohem O_2-Druck in benachbarte Gefäßanteile mit tieferem O_2-Druck, ohne das eigentliche Versorgungsgebiet im Gewebe erreichen zu können.
2. Der O_2-Verlust durch den O_2-Diffusionsshunt hat zur Folge, daß eine ausreichende O_2-Versorgung des Gewebes nur bis zu einer Temperatur von 26-27°C möglich ist.
3. Durch den O_2-Diffusionsshunt liegt der venöse O_2-Druck sehr hoch und erlaubt keinen Rückschluß auf die Sauerstoffversorgung des Gewebes.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ANDREWS, W.H.H. and Del Rio ZOZANO, I.:
Intrahepatic vascular pathways
Quart. J. exp. Physiol., 48, 127-137 (1963)

BAUEREISEN, E., J. LUTZ, E.E. OHNHAUS und U. PEIPER:
Druck-Stromstärke-Beziehungen der Porta-Lebervenen-Strombahn bei Hunden und Katzen
Pflügers Arch. ges. Physiol., 289, 246-254 (1966)

BRAUER, R.W., G.F. LEONG, R.F. McELROY, jr. and R.J. HOLLOWAY:
Hemodynamies of the vascular tree of the isolated rat liver preparation
Amer. J. Physiol., 186, 537-542 (1956)

BRAUER, R.W.:
Liver circulation and function
Physiol. Rev., 43, 115-213 (1963)

BRAUER, R.W.:
Autoregulation of blood flow in the liver
Circulat. Res. Suppl., 15, 213-221 (1964)

CAMERON, G.R. and B.T. MAYES:
Ligation of hepatic artery
J. Pathol. Bacteriol., 33, 799-831 (1930)

CATER, D.B. and J.A. SILVER:
Electrodes and microelectrodes used in biology
New York: Academic Press 1961

CLARK, L.C.jr., R. WOLF, D. GRANGER and Z. TAYLOR:
Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography
J. appl. Physiol., 6, 189-193 (1953)

CONDON, R.E., N.D. CHAPMAN, L.M. NYHUS and H.N. HARKINS:
Hepatic arterial and portal venous pressure-flow relationships in isolated, perfused liver
Amer. J. Physiol., 202, 1090-1094 (1962)

DELONG, R.P.:
Revascularization of the rat liver following interruption of its arterial supply
Surg. Forum, 4, 388-392 (1953)

DERRICK, J.R. and D. RUSSEL:
Oxygen tensions in tissues
Arch. Surg., 88, 1059-1062 (1964)

GLEICHMANN, U. und D.W. LÜBBERS:
Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut
Pflügers Arch. ges. Physiol., 271, 431-455 (1960)

GRAYSON, J. and D. MENDEL:
Observations on the intrahepatic flow interactions of the hepatic artery and portal vein
J. Physiol., 139, 167-177 (1957)

GRUNEWALD, W.:
Zur Theorie der Ausgleichsvorgänge an Pt-Elektroden und ihre mathematischen Grundlagen
Dissertation, Marburg 1966

HANSON, K.M.:
Experiments on autoregulation of hepatic blood flow in the dog
Circulat. Res. Suppl., 15, 222-224 (1964)

HEYROWSKY, J.:
Polarographisches Praktikum
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1948

JAMIESON, D. and van den BRENCK, H.A.S.:
Electrode size and tissue pO_2 measurement in rats exposed to air or high pressure oxygen
J. appl. Physiol., 20, 514-518 (1965)

KESSLER, M., D.W. LÜBBERS und E. PIONTEK:
Die Bestimmung des kritischen Sauerstoffdruckes von isolierten Mitochondrien
Pflügers Arch. ges. Physiol., im Druck

KESSLER, M.:
In: O_2-Versorgung der Organe (7. Bad Oeynhausener Gespräch)
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, im Druck

KESSLER, M. und Ch. WEISS:
O_2-Versorgung der Hb-frei perfundierten Niere
Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 41 (1967)

KESSLER, M. und R. SCHUBOTZ:
Die O_2-Versorgung der hämoglobinfrei perfundierten Rattenleber
in: 3. Konf. d. Gesellsch. f. Biolog. Chemie
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967

LEVY, N.M., G. SAUCEDA, H. ZIESKE,jr. and G. EGAN:
Diffusion of oxygen from arterial to venous segments of renal capillaries
Amer. J. Physiol., 196, 1336-1339 (1959)

LINDENBERG, J.W., W.G. SCHENK,jr. and C.E. WILES,jr.:
Influence of hepatic artery ligation on regeneration of liver tissue in rat
A.M.A. Arch. Surg., 64, 983-987 (1952)

LÜBBERS, D.W.:
Methods of measuring oxygen tensions of blood and organ surfaces
in: A symposium on oxygen measurements in blood and tissues and their significance
CHURCHILL, J. and A., London, p. 103-127 (1966)

LÜBBERS, D.W.:
Kritische Sauerstoffversorgung und Mikrozirkulation
in: Marburger Jahrbuch 1966/67, Kempke-Verlag, Gladenbach 1967

MESSMER, K., W.BRENDEL, K. DEVENS, H.J. REULEN und M. KRAEMER:
Druckabhängigkeit der Leberdurchblutung
Pflügers Arch. ges. Physiol., 289, 74-90 (1966)

MILLER, L.L., C.G. BLY, M.L. WATSON and W.F. BALE:
The dominant role of the liver in plasma protein synthesis. A direct study of the isolated perfused rat liver with the aid of lysine -E-C^{14}
J. exp. Med., 94, 431-453 (1951)

RIECKER, G.:
Über die Beziehung zwischen Druck und Stromstärke der portalen Lebergefäße
Pflügers Arch. ges. Physiol., 262, 37-50 (1955)

SCHIMASSEK, H.:
Metabolite des Kohlenhydratstoffwechsels der isoliert perfundierten Rattenleber
Biochem. Z., 336, 460-467 (1963)

SEVERINHAUS, J.W.:
Oxyhemoglobin dissociation-curve correction for temperature and pH-variation in human blood
J. appl. Physiol., 12, 485 (1958)

WOLFERTH, C.C.jr., A. BODY,jr. and W.T. FITTS,jr.:
Polarigraphic studies on circulation in the dog (Am. Coll. Surgeons), Surg. Forum, 5, 157-163 (1954)

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Fräulein Osske und Herrn Sommer für ihre umsichtige Mitarbeit, die entscheidend zum Gelingen der Versuche beigetragen hat, zu danken.

Herrn Prof. Dr. med. D.W. Lübbers möchte ich für die Überlassung des Themas und die vielen Anregungen danken.

Herzlich danke ich auch Herrn Dr. med. M. Kessler für die Anleitung zum selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten, für Hinweise und Ratschläge, die mir in außergewöhnlichem Maße zuteil wurden.

LEBENSLAUF

Am 31. 3. 1941 wurde ich in Hirschberg/Schlesien geboren. 1946 verlegte meine Familie ihren Wohnsitz von Potsdam nach Celle, wo mein Vater bis zum Erreichen der Altersgrenze als Prokurist tätig war. Nach der Volksschule besuchte ich die Mittelschule und begann 1959 auf einer Hamburger Schiffswerft eine Maschinenbaulehre. Gleichzeitig bereitete ich mich durch den Besuch eines Abendgymnasiums auf die Externenreifeprüfung vor, die ich nach Abschluß der Lehre am 19. 9. 1962 nach dem Lehrplan eines mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums ablegte. Seit dem Sommersemester 63 studiere ich an der Philipps-Universität Marburg Medizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich nach dem zweiten, die ärztliche Vorprüfung nach dem fünften Semester ab.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Brück, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Gedigk, Golenhofen, Hardewig, Hensel, Herfarth, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Karlson, Klingenberg, Knauff, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Oehmig, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schermuly, Schiff, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmidt, Schneider, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Strohmeyer, Vogell, Vogt, Walcher, Witzel, Würtele.